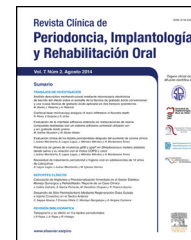




# Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral

[www.elsevier.es/piro](http://www.elsevier.es/piro)



## TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

### Análisis histopatológico de casos de cáncer oral en instituciones de las regiones chilenas del Maule y Bío-Bío entre los años 2001-2011



Manuel Contreras-Ramírez<sup>a</sup>, Wendy Donoso<sup>a</sup>, Bernardo Venegas<sup>a,b</sup> y César Rivera<sup>c,d,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Estomatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca (UTALCA), Talca, Chile

<sup>b</sup> Hospital Carlos Van Büren, Valparaíso, Chile

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca (UTALCA), Talca, Chile

<sup>d</sup> Centro Nacional de Investigación en Energía y Materiales (CNPEM), Laboratorio Nacional de Biociencias (LNBio), Campinas, São Paulo, Brasil

<sup>e</sup> Departamento de Diagnóstico Oral, Semiología y Patología Oral, Facultad de Odontología de Piracicaba (FOP), Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brasil

Recibido el 9 de marzo de 2015; aceptado el 21 de junio de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Carcinoma oral de células escamosas;  
Cáncer oral;  
Neoplasias de la boca;  
Población chilena

**Resumen** El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es una neoplasia epitelial invasiva con diferentes grados de diferenciación y una propensión a metástasis. La evidencia acumulada para el COCE en Chile es escasa, y más aún para la séptima región del Maule y octava región del Bío-Bío, por lo tanto el motivo de esta investigación es presentar un análisis histopatológico de pacientes diagnosticados de COCE que aporte al conocimiento de la realidad local y nacional. Se realizó un estudio observacional retrospectivo, que incluyó a una muestra por conveniencia (COCE n=33) de instituciones de la séptima y octava región de Chile. La edad media de los pacientes fue de 65 años. La ubicación anatómica más frecuente para el COCE fueron los labios (36,4%), seguido de la lengua (27,3%) y el piso de la boca (9,1%). Predominaron los COCE moderadamente diferenciados (51,5%), con un patrón de invasión tumoral infiltrante (81,8%) y una respuesta inmune moderada/marcada (75,8%). En estas regiones el COCE afecta principalmente a personas mayores, se ubica en una zona anatómica fácilmente accesible para el examen, lo que debería permitir el diagnóstico en etapas iniciales. Son necesarios profesionales con conocimientos de posgrado o especialización en patología y medicina oral en los centros de atención pública.

© 2015 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [contacto@cesarrivera.cl](mailto:contacto@cesarrivera.cl) (C. Rivera).

**KEYWORDS**

Oral squamous cell carcinoma;  
Oral cancer;  
Mouth neoplasms;  
Chilean population

## Histopathological analysis of oral cancer cases in health institutions of Maule and Bío-Bío Chilean regions between the years 2001-2011

**Abstract** Squamous cell carcinoma of the oral cavity (OSCC) is an invasive epithelial neoplasm with varying degrees of differentiation and propensity to metastasise. Chilean evidence for OSCC is scarce, and even more so for the Seventh (Maule) and Eighth (Bío-Bío) regions. Hence, the present study is carried out to evaluate the histopathological features of OSCC patients to contribute to local and national knowledge. A retrospective observational study was conducted on a convenience sample (n = 33) from health care institutions of Seventh and Eighth Chilean regions. The mean age of patients was 65 years. The most common OSCC anatomical locations were lips (36.4%), followed by the tongue (27.3%), and the floor of the mouth (9.1%). Moderately differentiated OSCC predominated (51.5%), with a pattern of infiltrating tumour invasion (81.8%) and a moderate/strong immune response (75.8%). In these Chilean regions, OSCC mainly affects older people and is located in an easily accessible area for anatomical examination, which should allow early diagnosis. Professionals with post-graduate knowledge or expertise in Pathology and Oral Medicine are needed in public health care centres.

© 2015 Sociedad de Periodoncia de Chile, Sociedad de Implantología Oral de Chile y Sociedad de Prótesis y Rehabilitación Oral de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer oral es considerado una enfermedad prevenible, donde el tabaquismo y el consumo de alcohol están presentes en el 90% de los casos<sup>1</sup>, teniendo ambos un efecto sinérgico<sup>2</sup>. Es una neoplasia epitelial invasiva (carcinoma) con diferentes grados de diferenciación escamosa y una propensión a metástasis linfonodales<sup>3</sup>, originado en la mucosa de los labios, la cavidad oral, lengua y la orofaringe.

En reportes mundiales los cánceres de todas las regiones de la cavidad oral y faringe son agrupados y en conjunto representan el sexto cáncer más común en el mundo<sup>4</sup>, con una incidencia anual de 300.373 casos para los cánceres orales y 142.387 para los faríngeos (excluidos los de la nasofaringe)<sup>5</sup>. Las últimas cifras para Chile corresponden a 272 y 119 casos respectivamente<sup>6</sup>. Se reporta una mortalidad mundial de 145.328 en cáncer oral y 96.090 en la faringe<sup>5</sup>, siendo en Chile 126 y 91 los últimos registrados<sup>6</sup>.

La clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una herramienta importante de diagnóstico para predecir el comportamiento clínico y biológico del cáncer. La actividad biológica del cáncer oral de células escamosas (COCE) se evalúa de forma descriptiva y se clasifica en bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado o indiferenciado. En los países en desarrollo no es posible la investigación con los parámetros más avanzados<sup>7</sup>. Recientemente, mediante análisis univariado se ha reportado una asociación estadísticamente significativa ente el sistema de gradación histológica de la OMS y la supervivencia de pacientes con COCE<sup>8</sup>.

La evidencia acumulada para el cáncer oral en Chile es escasa, por lo tanto el motivo de esta investigación es presentar un análisis histopatológico en la zona centro-sur de Chile que aporte conocimiento de la realidad local y nacional.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo retrospectivo, que incluyó una muestra por conveniencia compuesta de 33 pacientes con diagnóstico de COCE, siendo utilizados bloques fijados en formalina, embebidos en parafina, archivados en los hospitales San Juan de Dios de Curicó (n = 6), Regional de Talca (n = 12), Laboratorio de Patología Oral de la Universidad de Talca (n = 5) y Hospital Herminda Martín de Chillán (n = 10). Todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de bioética de la Universidad de Talca (<http://www.cesarrivera.cl/research/ethics00075.pdf>) y siguen las directrices de la Declaración de Helsinki.

## Pacientes y características clínicas

Los datos clínico-patológicos, como el sexo, la edad y la localización de las lesiones fueron recolectados retrospectivamente desde los registros hospitalarios. Para el resguardo de la confidencialidad se encriptaron los datos, de acuerdo con las directrices publicadas previamente<sup>9,10</sup>.

## Características histopatológicas

Se obtuvieron secciones de 3 µm desde los bloques de parafina, los que se tiñeron con hematoxilina-eosina para ser reexaminados bajo microscopio óptico con fines de confirmación diagnóstica y otros análisis. Cada espécimen fue gradado histopatológicamente de acuerdo a la Clasificación Internacional de Tumores de la OMS en: bien diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado<sup>11</sup>. Adicionalmente los casos se clasificaron de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O. Disponible en: <http://codes.iarc.fr/home>). Se analizó además el patrón de invasión clasificándose de acuerdo a estudios

previos<sup>12</sup> en cohesivo e infiltrante. La respuesta inflamatoria se clasificó como ausente/leve y moderada/marcada, una dicotomización de un sistema clásico de gradación<sup>13</sup>.

Se evaluaron las regiones organizadoras de nucléolos (NOR), que pueden identificarse indirectamente como puntos oscuros nucleares debido a la argirofilia de sus proteínas asociadas (AgNOR). Las muestras fueron teñidas de acuerdo con el protocolo publicado por nuestro grupo previamente<sup>14</sup>. Brevemente, la solución de trabajo se preparó en el momento de la tinción y consistió en 2 partes de nitrato de plata al 50% en agua deionizada, más una parte de solución de gelatina al 2% en agua deionizada a la cual se agregó ácido fórmico al 1%. Posteriormente se lavaron los cortes con varios baños de agua deionizada y se realizó un tratamiento con tiosulfato de sodio al 5% por 7 min, seguido de varios baños con agua deionizada. El contraste nuclear se realizó con hematoxilina de Harris. En cada muestra se fotografiaron 2 campos de aproximadamente 100 células, a una magnificación de  $\times 100$ <sup>14</sup>. Los AgNOR fueron contados y clasificados en: agrupados (en contacto) y dispersos (sin contacto)<sup>15</sup>.

## Resultados

La **tabla 1** muestra el resumen de los datos clínico-patológicos de la muestra. Los casos evaluados correspondieron mayoritariamente a hombres (69,7%). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio en el momento del diagnóstico fue de 65 años, con un mínimo de 32 y un máximo de 90 años, concentrándose entre los 60 y 70 años (37%). La ubicación anatómica más frecuente para el COCE fueron los labios (36,4%), seguido de la lengua (27,3%) y el piso de la boca (9,1%). La categoría de diferenciación histopatológica de la OMS moderadamente diferenciado obtuvo una mayor frecuencia (51,5%), seguida de los casos bien diferenciados (39,4%). En cuanto al patrón de invasión predominaron aquellos con un patrón infiltrante (81,4%) y una respuesta inmune moderada/marcada (75,8%). La media de AgNOR por célula en las muestras de COCE estudiadas fue de 3,39. De ellas, el 54,5% presentó valores inferiores o iguales a este. En cuanto al patrón de distribución el más importante fue el agrupado (63,6%).

## Discusión

El COCE es una neoplasia maligna, derivada del epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral<sup>16</sup>. Es considerado una enfermedad con una alta morbimortalidad. En Chile la mayoría de los casos de cáncer oral se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad<sup>12</sup>, llevando a un pobre pronóstico.

La edad de los pacientes se ha considerado comúnmente como una covariable, y se conoce su relación con el resultado terapéutico. En general, el COCE en jóvenes es menos agresivo y presenta un mejor pronóstico<sup>17</sup>. La edad media de los sujetos de este estudio supera la sexta década de la vida, considerándolos personas mayores, lo que se encuentra en línea con la evidencia chilena publicada recientemente<sup>12,18</sup>.

La ubicación anatómica más frecuente para estas regiones fueron los labios, seguidos de la lengua, ubicaciones que sintonizan con otro estudio publicado en Chile<sup>19</sup>; sin embargo, discrepa de la última evidencia nacional, que

**Tabla 1** Características clínico-patológicas de pacientes (n = 33) con carcinoma de células escamosas (CIE-O 8070/3) de la cavidad oral (CIE-O C00-C06) en las regiones chilenas del Maule y Bío-Bío, entre los años 2001-2011

Variables	Pacientes (%)
<b>Clínicas</b>	
<i>Edad</i>	
< 65	15 (45,5)
≥ 65	18 (54,5)
<i>Sexo</i>	
Mujer	10 (30,3)
Hombre	23 (69,7)
<i>Localización</i>	
Labio (C00)	12 (36,4)
Lengua (C01, C02)	9 (27,3)
Piso de boca (C04)	3 (9,1)
Paladar (C05)	2 (6,1)
Mucosa lingual/vestibular (C03.9)	3 (9,1)
Zonas inespecíficas (C06.9)	4 (12,1)
<b>Histopatológicas</b>	
<i>Grado de diferenciación</i>	
Bien diferenciado (8070/31)	13 (39,4)
Moderadamente diferenciado (8070/32)	17 (51,5)
Indiferenciado (8070/33)	3 (9,1)
<i>Patrón de invasión</i>	
Cohesivo	6 (18,2)
Infiltrante	27 (81,8)
<i>Respuesta inmune</i>	
Ausente/leve	8 (24,2)
Moderada/marcada	25 (75,8)
<i>Patrón de distribución de AgNOR</i>	
Agrupados	21 (63,6)
Dispersos	12 (36,4)

informa de que el sitio más afectado es la lengua<sup>18,20</sup>. Este resultado llama a la reflexión, ya que para los cirujanos dentistas y pacientes los labios y la lengua no son de dificultad excesiva o particular para el examen odontológico, por lo tanto se deben redoblar los esfuerzos en la educación clínica y en las campañas educativas. La campaña nacional «Saca la lengua, previene el cáncer oral» incorpora en el autoexamen la inspección labial, de la lengua y otros sitios, lo que puede mejorar en el futuro la detección temprana de la neoplasia maligna (<http://www.previencanceroral.cl/autoexamen/>).

La gradación histológica es una importante herramienta diagnóstica para predecir el comportamiento clínico y biológico del cáncer<sup>7</sup>. El grado de diferenciación —que indica la semejanza que presentan las células tumorales con las células normales del tejido original— fue moderado, lo que coincide con la evidencia reciente para población chilena<sup>12,19</sup>. La OMS recomienda que la clasificación basada en el grado de diferenciación debe complementarse con la evaluación del patrón de invasión tumoral (PIT). En nuestra muestra la mayoría de los sujetos presentaron un patrón infiltrante. Datos recientes en Chile mostraron que al final

del período de seguimiento de los pacientes con cáncer oral, la mayoría de las personas fallecidas mostró en el momento del diagnóstico un patrón de invasión infiltrante<sup>12</sup>.

El número y patrón de distribución de los AgNOR son útiles en la determinación de la cinética celular<sup>21</sup>. El número de AgNOR es directamente proporcional al ciclo celular (proliferación), además los AgNOR tienden a agruparse en lesiones malignas comparados con lesiones benignas<sup>14</sup>. En este reporte las regiones se mostraron como varios puntos dentro del núcleo y con un patrón agrupado, lo que responde a una alta actividad proliferativa. En el carcinoma de mama el estudio de AgNOR ha mostrado una estrecha relación con la supervivencia<sup>22</sup>, además en COCE indiferenciados la cantidad de AgNOR se ha asociado con un pronóstico desfavorable<sup>23</sup>.

La inflamación mediada por las células de la inmunidad innata está diseñada para combatir infecciones y sanar heridas, puede dar sustento a múltiples características esenciales o signos distintivos de los cánceres, mediante el suministro de moléculas bioactivas para el microambiente tumoral (factores de crecimiento, factores proangiogénicos, enzimas modificadoras de la matriz extracelular, etc.)<sup>24</sup>. Bajo análisis histopatológico convencional, los tejidos de esta investigación presentaron una respuesta inflamatoria moderada a marcada, sin embargo los componentes de esa inflamación no fueron analizados con marcadores para identificar las células inmunes presentes.

Esta investigación pretende aportar datos histopatológicos de referencia para futuras investigaciones regionales o nacionales. Una de las limitaciones de nuestro estudio es no contar con mayor información clínica, como el TNM, la presencia de factores de riesgo clásicos como el tabaco y el alcohol (o controversiales como el virus del papiloma humano), así como datos que aporten a configurar un estado de susceptibilidad, como el estado nutricional, microbiota, comorbilidades, estado hormonal, estrés o medioambiente. Debido a esto no se realizó una asociación estadística entre nuestros datos. La recolección de la evidencia se dificultó debido a las consecuencias del terremoto que afectó la zona en 2010.

En el momento de la redacción de este manuscrito, de los centros involucrados en esta investigación solo la Universidad de Talca cuenta con profesionales con formación de posgrado o especialización en patología y medicina oral. Se hace necesario que los demás centros regionales cuenten con patólogos orales que acompañen en la labor diagnóstica a las demás especialidades odontológicas relacionadas; con ello es probable que aumente la detección de esta y otras enfermedades.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

CR es beneficiario del programa de Becas Chile de CONICYT para estudios de doctorado en Patología y Medicina Oral, UNICAMP, Brasil (resolución exenta n.º 8540/2014).

## Agradecimientos

A los médicos patólogos Valeria Monasterio (Hospital Regional de Talca), Rodrigo Prado (Hospital San Juan de Dios de Curicó), Herbert Domke (Hospital Herminia Martín de Chillán) y a sus respectivos equipos de trabajo por su ayuda fundamental para la realización de este estudio.

## Bibliografía

1. Dissanayaka WL, Pitiyage G, Kumarasiri PV, Liyanage RL, Dias KD, Tilakaratne WM. Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113:518–25.
2. Koontongkaew S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer*. 2013;4:66–83.
3. Barnes L. Organization WH Cancer IAfRo. Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization; 2005.
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45:309–16.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. 2013 [citado 2 Feb 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Incidence/Mortality, Cancers by Population 2013 02-11 [citado 2 Feb 2014]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_pop.html.asp?selection=38152&title=Chile&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=38152&title=Chile&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute)
7. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15:168–76.
8. Sawazaki-Calone I, Rangel A, Bueno AG, Morais CF, Nagai HM, Kunz RP, et al. The prognostic value of histopathological grading systems in oral squamous cell carcinomas. *Oral Dis*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1111/odi.12343>.
9. Cabre Pericas L, Lecuona I, Abizanda R, Clemente R, de Miguel E, Montans M, et al. [Confidentiality: Recommendations of the Bioethics Group of the SEMICYUC]. *Med Intensiva*. 2009;33:393–402.
10. Conicyt-Chile. Requerimientos ético/bioético en las instituciones y propuesta de pauta de seguimiento de proyectos Fondecyt en ejecución. Santiago 2012 [citado 2 Feb 2014]. Disponible en: [http://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/requerimientos\\_etico\\_bioetico.pdf](http://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/requerimientos_etico_bioetico.pdf)
11. Pindborg JJ, Reichart P, Smith C, Van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa (WHO International Histological Classification of Tumours). New York: Springer; 1997.
12. Rivera C, Gonzalez-Arriagada WA, Loyola-Brambilla M, de Almeida OP, Coletta RD, Venegas B. Clinicopathological and immunohistochemical evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in Chilean population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:5968–77.
13. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjærheim Å. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol*. 2005;166:375–81.
14. Muñoz I, Droguett D, Donoso W, Kemmerling U, Venegas B, Rivera C. Nucleolar organizer regions in a chronic stress and oral cancer model. *Oncol Lett*. 2012;3:541.

15. Palomo-González M, Pérez-Requena J, Rego-González M, López-Nieto M, Cañizares C. Evaluación de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNORs) en neoplasias foliculares tiroideas. *Rev Esp Patol.* 2002;35:95–100.
16. Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (review). *Oncol Lett.* 2014;8:7–11.
17. Jadhav KB, Gupta N. Clinicopathological prognostic implications of oral squamous cell carcinoma: Need to understand and revise. *N Am J Med Sci.* 2013;5:671–9.
18. Momares B, Contreras G, Martínez B, Ávalos N, Carmona L. Sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: análisis de 161 pacientes. *Rev Chil Cir.* 2014;66:568–76.
19. Guzmán P, Villaseca M, Antonio L, Araya J, Aravena P, Cravero C, et al. Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo: estudio clínico-patológico. *Rev Chil Cir.* 2011;63:250–6.
20. Ramírez V, Vásquez-Rozas P, Ramírez-Eyraud P. Mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile, años 2002-2010. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral.* DOI: 10.1016/j.piro.2015.02.015.
21. Gottwald L, Danilewicz M, Fendler W, Suzin J, Szych M, Piekarski J, et al. The AgNORs count in predicting long-term survival in serous ovarian cancer. *Arch Med Sci.* 2014;10:84–90.
22. Winzer KJ, Bellach J, Hufnagl P. Long-term analysis to objectify the tumour grading by means of automated microscopic image analysis of the nucleolar organizer regions (AgNORs) in the case of breast carcinoma. *Diagn Pathol.* 2013;8:56.
23. Kummoona R, Jabbar A, Kareem Al-Rahal D. Proliferative activity in oral carcinomas studied with Ag-NOR and electron microscopy. *Ultrastruct Pathol.* 2008;32:139–46.
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144:646–74.