

UTILIDAD DE LA CITOMORFOMETRÍA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER BUCAL

Autores: Maritza Canto Pérez, Especialista de primer grado en Cirugía Maxilofacial. Máster en Educación Médica. Profesora Auxiliar de Medicina Bucal y Cirugía Bucal de la Facultad de Estomatología de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Coautores. Dra Ana Gloria Cabrera García, Dra Tairí Borges García, Dra Lianet Bermúdez Sánchez.

RESUMEN

Introducción. La citología exfoliativa es el estudio e interpretación de los caracteres de las células que se descaman de la mucosa oral. Es una técnica sencilla, no agresiva y bien aceptada por los pacientes, por lo que podría ser útil en el diagnóstico precoz del cáncer oral. **Objetivo.** Valorar la utilidad de la citología exfoliativa como método de diagnóstico precoz de cáncer bucal **Metodología.** Se realizó una investigación observacional analítica, transversal, la muestra estuvo constituida por 46 pacientes que acudieron a la consulta de cirugía Maxilofacial de la facultad de estomatología por presentar lesiones premalignas y presuntivamente malignas de la mucosa oral. Se realizó la biopsia y estudio citológico de las lesiones comparándose posteriormente los resultados obtenidos. La comparación permitió valorar la utilidad del método seleccionado. **Resultados.** El método citológico más asequible, fue la citomorfometría, por resultar poco costoso y fácil de realizar. Todas las citologías fueron positivas en correspondencia con los resultados de las biopsias realizadas en las lesiones malignas. **Conclusiones** En lesiones bucales pre malignas la citología exfoliativa tiene valor predictivo limitado. Los métodos de recolección de la muestra podrían incidir en la utilidad de la muestra y confiabilidad de los resultados.

Palabras Clave: Citología exfoliativa, cáncer bucal

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral es la neoplasia maligna más frecuente en la región de la cabeza y cuello, siendo la mayoría carcinomas de células escamosas. El carcinoma de células escamosas (CCE) representa más del 90% de los cánceres que afectan a la cavidad oral ^{1,2}. La tasa de supervivencia a los 5 años es de 80% en estadios iniciales, 40% en neoplasias con afectación regional y menos de 20% para pacientes con metástasis a distancia ³. La detección precoz en estadios asintomáticos garantiza no sólo un aumento en las tasas de supervivencia sino también una mejora en la calidad de vida en consecuencia a tratamientos menos agresivos y mutilantes ⁴. Sin embargo, en el momento del diagnóstico del cáncer oral, el 36% de los pacientes presentan enfermedad localizada, un 43% presentan enfermedad con afectación regional, un 9% presentan metástasis a distancia, y para el 12% restante el estadio de la enfermedad no se puede identificar ^{5,6}

Una parte significativa de los carcinomas orales de células escamosas (COCE) se desarrollan a partir de lesiones premalignas como la leucoplasia. Los métodos diagnósticos clásicos para las lesiones cancerosas y precancerosas orales son el examen clínico y el estudio histopatológico del material obtenido por biopsia. La toma biopsica es una prueba cruenta que implica actuar quirúrgicamente, con limitaciones técnicas para algunos profesionales y con implicaciones de orden psicológico en algunos pacientes.

El citodiagnóstico, también llamado examen citológico o simplemente citología, es el diagnóstico morfológico basado en los caracteres microscópicos de células y componentes extracelulares. La citología exfoliativa oral se define como el estudio e interpretación de los caracteres de las células que se descaman, natural o artificialmente, de la mucosa oral. Es una técnica sencilla, no agresiva y bien aceptada por los pacientes, por lo que podría ser útil en el diagnóstico precoz del cáncer oral. Consiste en observar al microscopio la morfología de las células epiteliales superficiales después de su toma, fijación y tinción. Sin embargo, el uso de la citología exfoliativa oral para el diagnóstico de atipias epiteliales y especialmente del carcinoma oral de células escamosas ha perdido importancia, sobre todo debido a su baja sensibilidad representada por el elevado número de resultados falsos negativos ⁷. Se atribuye esta baja sensibilidad a diversos factores, entre ellos: toma inadecuada de la muestra, error en la técnica e interpretación subjetiva de los hallazgos citológicos ^{8,9}. En relación a la toma de la muestra el uso del cytobrush parece aumentar el número de células recogidas por muestra, y

permite una mejor distribución de las mismas en el portaobjetos, lo que podría aumentar la sensibilidad de la técnica . Además, en los últimos tiempos, el desarrollo del análisis cuantitativo, la citomorfología, el análisis del ADN, la detección de marcadores tumorales y los métodos de diagnóstico molecular han contribuido al resurgir de esta técnica.

-Citomorfometría

Ogden et al. ¹⁰ sugieren que las técnicas cuantitativas, basadas en la valoración de parámetros como las variaciones del tamaño del núcleo y del citoplasma y en alteraciones en la relación núcleo/citoplasma, pueden aumentar la sensibilidad diagnóstica de la citología exfoliativa en el diagnóstico precoz del cáncer oral, por ser técnicas objetivas, precisas y reproducibles

Múltiples son los estudios que demuestran que la citología exfoliativa es un método eficaz en el diagnóstico del cáncer bucal. Las principales ventajas clínicas de la citología exfoliativa se deben a que es una técnica rápida, no agresiva y relativamente indolora, muy bien aceptada por los pacientes, lo que permite que sea practicada repetidamente en programas preventivos de screening, en lesiones sospechosas ya identificadas o en el seguimiento de lesiones malignas postratamiento.^{11,12}

En Cuba su uso para este fin está muy limitado, a pesar de las ventajas antes señaladas Las interrogantes científicas que motivaron este estudio son: ¿Puede, en nuestro medio, ser la citología un método a considerar para el diagnóstico precoz del cáncer bucal? ¿Qué combinación de técnicas es posible realizar? ¿Cuál de ellas brinda un mayor grado de confiabilidad?

El objetivo de este trabajo fue valorar la utilidad de la citología exfoliativa en el diagnóstico precoz del cáncer bucal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional analítico, transversal, en el servicio de Cirugía Maxilofacial de la facultad de estomatología de la universidad de ciencias médicas de Villa Clara La población la constituyeron el total de pacientes que acudieron a la consulta de cirugía Maxilofacial por presentar lesiones en la cavidad bucal, la muestra estuvo conformada por 46 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Para la detección las lesiones se realizó el examen de la cavidad bucal según lo establecido en el Programa de Detección del Cáncer Bucal. Se tomaron muestras de las lesiones para realizar citología y biopsia, que fueron remitidas al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Infantil José Luis Miranda de Villa Clara.

Para la Citología Exfoliativa, se recolectaron células de la mucosa oral directamente de las lesiones y de la zona opuesta clínicamente sana, en el mismo paciente, por raspado con espátula plástica estéril y fueron procesadas con tinción de Papanicolau (PAP) y observadas en un microscopio Olympus BX50 y analizadas con un software para análisis de imágenes.

Para las Biopsias: Todas las muestras fueron fijadas en paraformaldehído 10%. A posteriori fueron incluidas en parafina y se cortaron secciones semifinales (10 µm) con un micrótomos y teñidas con azul de metileno para MO.

Los datos fueron introducidos en una base de datos, computarizados, y procesados mediante el paquete estadístico computacional SPSS para Windows, versión 11.0. Se realizaron las siguientes pruebas de hipótesis:

- Prueba de independencia de χ^2 para ver la asociación entre variables.
- Prueba de homogeneidad de χ^2 para la comparación de grupos independientes respecto a variables.

Parámetros éticos.

Se utilizó un modelo de consentimiento informado individual que fue firmado por cada uno de los pacientes dando su aprobación para participar en la investigación.

RESULTADOS

Tabla 1: Caracterización según edades y sexo de pacientes con lesiones presuntivamente premalignas y malignas.

Edades	Sexo F		Sexo M		Total	
	No	%	No	%	No	%
20-35	1	2.2	2	4.3	3	6.5
36-50	3	6.5	5	10.9	8	17.4
51-65	6	13.0	13	28.3	19	41.3

66-80	9	19.6	7	15.2	16	34.8
Total	19	41.3	27	58.7	46	100.0

Fuente: Planilla de recolección de datos.

De los 46 pacientes estudiados 19 pertenecieron al sexo femenino y 27 al sexo masculino. Predominó el grupo de edades comprendido entre 51-65 años seguidos del grupo 66-80. Por debajo de los 50 años solo se presentaron 11 pacientes. (Tabla 1)

Tabla 2. Localización de las lesiones presuntivamente premalignas y malignas..

Localización de la lesión.	No de pacientes	%
Lengua Móvil	15	32.6
Paladar	8	17.4
Mucosa Yugal	23	50.0
Total	46	100%

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El sitio más frecuente donde se presentaron las lesiones fue la mucosa yugal con el 50% seguida de la lengua móvil con 32.6% (Tabla 2)

Tabla 3. Resultados de las citologías de las lesiones presuntivamente premalignas y malignas.

Resultados	No. de pacientes	%
Positivos	20	43.5
Negativos	17	37.0
No útiles	9	19.6
Total	46	100.0

Fuente: Planilla de recolección de datos.

El 43.5% de las lesiones presentaron citologías positivas. El 19.6% resultaron no útiles para el diagnóstico. (Tabla 3).

Tabla 4. Resultados de las biopsias de las lesiones presuntivamente premalignas y malignas.

Resultados	pacientes	%
Carcinoma epidermoide	6	13.0
Leucoplasia	15	32.6
Descriptivas de procesos inflamatorios crónicos	17	37.0
Líquen Plano Oral	8	17.4
Total	46	100,0

Fuente: Planilla de recolección de datos.

De las 46 lesiones analizadas por histología, 6 (13.0%) fueron diagnosticadas como positivas en malignidad (carcinomas epidermoides) y 40 (87%) como premalignas: descriptivas de procesos inflamatorios crónicos, leucoplasias y líquenes Planos Orales. (tabla 4)

Tabla 5. Relación de los resultados de la citología y la biopsia en lesiones premalignas.

Dg por biopsia	Citología						Total	
	Positivas		Negativas		No útil			
	No	%	No	%	No	%	No	%
Liquen Plano	3	37.5	2	25	3	37.5	8	100
Leucoplasia	5	33.3	7	46.7	3	20	15	100
procesos inflamatorios crónicos	6	35.3	8	47.1	3	17.6	17	100
Total	14	35.0	17	42.5	9	22.5	40	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

La coincidencia del diagnóstico por citología y biopsia en las lesiones premalignas fue del 35.0% (14/40). El 22.5% de las citologías resultaron no útiles.

Tabla 6. Relación de los resultados de la citología y la biopsia en lesiones premalignas y malignas

Dg por biopsia	Citología						Total	
	Positivas		Negativas		No útil			
	No	%	No	%	No	%	No	%
Lesiones premalignas	14	35.0	17	42.5	9	22.5	40	100
Carcinoma epidermoide	6	100	0	0	0	0	6	100
Total	20	43.5	17	37.0	9	19.5	46	100

Fuente: Planilla de recolección de datos.

En el 43.5% (20/46) de las lesiones estudiadas las citologías y las biopsias coincidieron en positividad, siendo la coincidencia del 100% (6/6) en las lesiones malignas.

DISCUSIÓN

En la presente investigación, la mayor incidencia de lesiones premalignas y malignas resultó estar dada en el sexo masculino y en edades superiores a 50 años, esto puede estar relacionado con el envejecimiento poblacional en Cuba, especialmente de nuestra provincia, estos resultados coinciden con estudios realizados en Colombia en el Instituto Nacional de Cancerología donde se presentan anualmente entre 100 y 120 nuevos casos de cáncer oral, 3 veces más frecuente en hombres que en mujeres y con el 74% de los casos a grupos entre los 50 y 70 años. Según la literatura internacional se reporta un aumento de la posibilidad de malignización de lesiones de la mucosa oral después de la 5ta década de la vida, debido a un mayor tiempo de exposición a múltiples factores carcinogénicos y además a una declinación de los mecanismos de adaptación celular producto del envejecimiento.

En el estudio citológico existió cierta semejanza entre los resultados positivos y negativos, poniéndose en evidencia que la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer bucal ha sido y sigue siendo un procedimiento controvertido.^{1,8} La correlación entre los resultados citológicos y los histológicos varían significativamente de un autor a otro^{7-9,11,12} y según el tipo de entidad a diagnosticar,^{1,9,11} que oscila del 38 al 89 %. Por otra parte el elevado por ciento de muestras no útiles para diagnóstico en este estudio se atribuyen a una falla en la toma de la muestra, puesto que se realizó por método de raspado con espátula, debido a la imposibilidad de obtener el Cytobroch, recogido en la literatura como el instrumento ideal para la toma de la muestra en una citología, porque además de permitir la obtención de un mayor número de células y garantiza un mejor extendido de la misma

En un estudio realizado en el Hospital Clínicoquirúrgico Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey, de 41 citologías analizadas, fueron positivas el 73.2%, negativas 14.6% y no útiles en el 12.2%. En el estudio histológico se encontró 29 de ellas positivas en malignidad (carcinomas epidermoides 70,7 %), 12 como negativas, 10 leucoplasias y 2 descriptivas de procesos inflamatorios crónicos

La citología exfoliativa es un método diagnóstico que coadyuva al examen clínico y tiene las ventajas de ser una técnica rápida, no agresiva y relativamente indolora, muy bien aceptada por los pacientes, lo que permite que sea practicada repetidamente en programas preventivos de screening, en lesiones sospechosas ya identificadas o en el seguimiento de lesiones malignas postratamiento.

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.¹²

En el Hospital General Universitario Vladimir I. Lenin. Holguín en un estudio realizado de abril del 2009 a abril del 2010 sobre epidemiología y diagnóstico por citología del cáncer de cavidad bucal informan que el diagnóstico por citología fue tan acertado como por biopsia, con correspondencia entre la diferenciación celular aportada por la citología y por la biopsia tumoral

La literatura médica destaca que la citología exfoliativa puede ser un importante auxiliar en los carcinomas bucales incipientes que tienen superficies ulceradas, mientras que las lesiones secas, costrosas, muy queratósicas o necrosadas,

producen muestras malas y no se prestan para el examen citológico.^{5,8,11,12}, esto puede estar directamente relacionado con los resultados de este estudio,

En nuestro país, la citología exfoliativa (CE) de la mucosa oral, no se utiliza sistemáticamente como método de prevención o seguimiento de condiciones patológicas orales. Sin embargo estudios llevados a cabo en poblaciones de la India,^{13,14} identificaron precisamente cánceres orales en las CE en el 90% de los casos fue evidenciada cuando éstas resultaron sospechosas, mientras que las biopsias en los mismos pacientes resultaron negativas en un comienzo y luego confirmaron diagnóstico de cáncer ^{15,16}. Otros estudios no concuerdan con estas investigaciones, siendo aún hoy controversial el valor diagnóstico de la misma. Se destaca también la significación de la habilidad y experiencia del citólogo en la certeza diagnóstica del método. ¹⁶⁻¹⁹

Es importante señalar que los resultados obtenidos coinciden con estudios estadísticos según los cuales ha sido más común confundir un proceso no neoplásico con una neoplasia maligna y por lo tanto, insistir en la sistemática diagnóstica, en tanto que lo contrario, que representaría una acción negativa, es excepcional si se emplea el método adecuadamente. ²⁰, Debe reconocerse que existen referencias contrarias.^{19,21}

En esta investigación el 100% (6/6) de los casos confirmados como carcinomas epidermoides por biopsias tuvieron las citologías positivas lo que muestra una alta sensibilidad para lesiones malignas. En este tipo de lesiones el diagnóstico es importante para definir una conducta terapéutica y seguimiento de los pacientes, pero se aleja de la prevención, puesto que el paciente ya ha enfermado.

A la vez se encontraron cambios celulares en las células correspondientes a las lesiones premalignas en el 35% de las citologías, que son sugestivos de transformación celular y que pudieran ser estudiados más profundamente y considerados de valor predictivo de malignización de lesiones orales como el liquen plano, la Leucoplasia y procesos inflamatorios crónicos.

La citología exfoliativa puede ser utilizada para obtener muestras para la aplicación de técnicas sofisticadas de diagnóstico como: citomorfometría, análisis del contenido

de ADN, y análisis molecular por lo que está ganando espacio como un método de diagnóstico fiable del cáncer oral en sus estadios más precoces.

CONCLUSIONES

En nuestro medio, el método citológico más asequible, es la citomorfometría, por resultar poco costoso y fácil de realizar.

Todas las citologías fueron positivas en correspondencia con los resultados de las biopsias realizadas en las lesiones malignas.

En lesiones bucales premalignas la citología exfoliativa tiene valor predictivo limitado, lo que no descarta su importancia como método no invasivo de diagnóstico.

Los métodos de recolección de la muestra podrían incidir en la utilidad de la muestra y confiabilidad de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wood NK, Sawyer DR. Cáncer oral. En Wood NK, Goaz PW, eds. Diagnóstico diferencial de las lesiones orales y maxilofaciales. Harcourt Brace: Barcelona 2008. p. 587-95.
2. Serra Majen L, Ramón Torrel JM. Cáncer oral: Epidemiología y prevención. En: Cuenca Sala E, Manau Navarro C, Serra Majen L, eds. Odontología preventiva y comunitaria. Barcelona: Masson; 2003. p. 173-93.
3. Beeken SW, Krontiras H, Maddox WA, Peters GE, Soong S, Urist MM. T1and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. Head and neck 2012;21:124-30.
4. Sciuba JJ. Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase management. JADA 2001;32:12s- 8s.
5. Silverman S Jr. Oral cancer. 4ª ed. Hamilton: American Cancer Society, BC Decker; 2014. p. 25-33.
6. Langlois CC, Devildos LR, Oliveira GL, Aver-Araújo LM, eds. Diagnóstico histopatológico. Manual de aulas prácticas. 3 ed. Pelotas: Facultad de Odontología UFPel; 2013. p. 25-31.
7. Dabelsteen E, Roed-Petersen B, Smith CJ, Pindborg JJ. The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias. Br J Cancer 2011;25:21- 4.
8. Sugerman PB, Savage NW. Exfoliative cytology in clinical oral pathology. Aust Dent J 2012;41:71-4.
9. Jones CJ, Pink FE, Sandow PL, Stewart CM, Migliorati CA, Baughman RA. The citobrush cell collector in oral cytology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2014;77:101-7.
10. Ogden GR, Cowpe JG, Wight AJ. Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. J Oral Pathol Med 2007;26:201- 5.
11. Cowpe JG, Longmore RB, Green MW. Quantitative exfoliative cytology of normal oral squames: An age, site and sex related survey. J R Soc Med 2013;78:995-1004.
12. Cowpe JG, Green MW, Ogden GR. Quantitative cytology of oral smears- a comparison of two methods of measurement. Analyt Quant Cytol Histol 2011;13:11-5.

13. Cowpe JG, Ogden GR, Green MW. Comparison of planimetry and image analysis for the discrimination between normal and abnormal cells in cytological smears of suspicious lesions of the oral cavity. *Cytopathol* 2013;4:27-36.
14. Cowpe JG, Longmore RB, Green MW. Quantitative exfoliative cytology of abnormal oral mucosal smears. *J R Soc Med* 2008;81:509-13.
15. Ramaesh T, Mendis BRRN, Ratnatunga N, Thattil RO. Cytomorphometric analysis of squames obtained from normal oral mucosa and lesions of oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *J Oral Patol Med* 2011;27:83- 6.
16. García del Moral R, Quesada MJ, Ruiz Avila I. Histoquímica de proteínas, aminos biógenas y ácidos nucleicos. En: García del Moral R, eds. *Laboratorio de anatomía patológica*. 1ª ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España; 2013. p. 245-63.
17. Tucker JH, Cowpe JG, Ogden GR. Nuclear content and morphometric characteristics of normal, premalignant, and malignant oral smears. *Anal Cell Pathol* 2014, 6: 117-28.
18. Franzen G, Klintenberg C, Olofsson J, Risberg B. DNA measurement: An objective predictor of response to irradiation? A review of 24 squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Br J Cancer* 2006;53:643-51.
19. Tytor M, Franzen G, Olofsson J, Brunk U, Nordenskjöld B. DNA content, malignancy grading and prognosis in T1 and T2 oral cavity carcinomas. *Br J Cancer* 2011;56:643-51.
20. Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, Knops K, Mathes S, Hemprich A, et al. Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol* 2011;22:211-21.
21. Ogden GR, Cowpe JG. Quantitative cytomorphometric analysis as an aid to detection of recurrent oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;27:224-