

Guía de práctica clínica para facilitar el diagnóstico presuntivo de los carcinomas odontogénicos malignos de mayor prevalencia en América Latina

Clinical practice guideline to facilitate the presumptive diagnosis of the most prevalent malignant odontogenic carcinomas in Latin America

María de Lourdes Rodríguez Coyago

Clínica de Diagnóstico, Prevención y Urgencias, Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Juan Sebastián Ordóñez Arce

Servicio rural, Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Resumen

Introducción: el carcinoma ameloblástico y el carcinoma intraóseo primario son los tumores odontogénicos malignos más diagnosticados en Latinoamérica. **Objetivo:** aportar un algoritmo que facilite el diagnóstico presuntivo del carcinoma ameloblástico y el intraóseo primario, para guiar a los odontólogos y cirujanos de cabeza y cuello en la toma de decisiones terapéuticas. **Material y métodos:** revisión bibliográfica. **Resultados:** se desarrolló una guía de práctica clínica, bajo la normativa Agree II, en base a evidencias publicadas en los últimos 20 años y bajo la pregunta: ¿es un beneficio en la supervivencia la radioterapia en adyuvancia para los pacientes con diagnóstico de carcinoma ameloblástico e intraóseo primario respecto de la quimioterapia? Los tratamientos adyuvantes aportarían un beneficio en la supervivencia de carcinoma ameloblástico, pero no en el caso de carcinoma intraóseo primario. **Conclusiones:** no existe un tratamiento estandarizado para los tumores revisados; la evidencia disponible recomienda la cirugía precoz con resección amplia como el mejor abordaje en ambos tumores.

Palabras claves: Tumores odontogénicos malignos, Carcinoma ameloblástico, Carcinoma intraóseo primario, Guía clínica.

Abstract

Introduction: ameloblastic carcinoma and primary intraosseous carcinoma are the most diagnosed malignant odontogenic tumors in Latin America. **Objective:** to provide the dentist with an algorithm that facilitates the presumptive diagnosis of the ameloblastic and the primary intraosseous carcinoma and guiding clinicians and head and neck surgeons in making therapeutic decisions was the objective of this review. **Materials and methods:** bibliographic review. **Results:** a clinical practice guideline was developed, under the Agree II regulations, based on evidence published in the last 20 years and under the question: Is adjuvant radiotherapy a survival benefit for patients diagnosed with primary intraosseous and ameloblastic carcinoma compared to chemotherapy? Adjuvant treatments would provide a benefit in the survival of ameloblastic carcinoma but not in the case of primary intraosseous carcinoma. **Conclusions:** there's no standardized treatment for the tumors reviewed; the available evidence recommends early surgery with wide resection as the best approach in both tumors.

Keywords: Malignant odontogenic tumors, Ameloblastic carcinoma, Primary intraosseous carcinoma, Clinical guide.

Introducción

La quinta edición de la OMS en relación a las lesiones odontogénicas, publicada en marzo del 2022, clasifica a los tumores odontogénicos en dos categorías, según su comportamiento biológico, benignos y malignos.¹ En un estudio multicéntrico, en el que participaron cuatro centros diagnósticos de América Latina, la prevalencia de tumores odontogénicos en la región es

del 3.32 %; del total de tumores odontogénicos registrados en este estudio, el 1.17 % resultó ser un tumor odontogénico maligno.²

Respecto a la tercera edición de la OMS (2005)³ sobre tumores odontogénicos, la cuarta versión de este mismo organismo (2017)⁴ establece una clasificación más simple para los tumores odontogénicos malignos, omite las subclasificaciones y retira de esta sección al ameloblastoma metastatizante.

El grupo de expertos incluyó en dicha edición a las siguientes entidades nosológicas:⁴

• Carcinoma ameloblástico	• Carcinoma intraóseo primario
• Carcinoma odontogénico esclerosante	• Carcinoma odontogénico de células claras
• Carcinoma odontogénico de células fantasmas	• Carcinosarcoma odontogénico
• Sarcomas odontogénicos	

En marzo del año 2022, la OMS publicó la quinta edición de lesiones odontogénicas,⁵ que no se diferencia significativamente de la versión 2017, para este grupo de neoplasias odontogénicas malignas. La diferencia más notable entre la cuarta y quinta edición, en el marco de tumores odontogénicos malignos, radica en la entidad carcinoma ameloblástico, patología que en la guía 2017 de la OMS se consideró como la contraparte maligna del ameloblastoma. Actualmente, la OMS clasifica al carcinoma ameloblástico como un carcinoma odontogénico primario que histológicamente recuerda al ameloblastoma.

En cuanto al perfil molecular de este tumor, se ha reportado, en este tipo de carcinoma, la mutación activante V600E en proteína BRAF, sin embargo, su valor diagnóstico sigue sin ser descifrado; hecho que marca una diferencia con el ameloblastoma, ya que la mutación BRAF p.V600E es, al momento, el evento molecular más frecuente y de alto valor pronóstico en los ameloblastomas convencionales.⁵

PREVALENCIA

América Latina apenas alcanza el 1.17%, y dentro de estos, los más frecuentes son los carcinomas ameloblásticos y carcinoma intraóseo primario.² Esta prevalencia es similar a lo relatado por Thiers y cols. quienes mencionaron que la prevalencia de estos tumores es del 1.5%,⁴⁰ sin embargo, en un estudio retrospectivo realizado por Oliveira y cols. (Brasil) dice que la prevalencia de estos asciende a un 3%, mientras que el trabajo de Feira y cols. (Cuba) sugiere que se puede elevar a un 5%.^{41,42}

De los tumores odontogénicos malignos reconocidos por la OMS, el carcinoma ameloblástico figura como el tumor más diagnosticado a nivel global, y el mayor número de casos se registra en asiáticos y negros.¹³ En función de la serie reportada por Martínez y cols.,² del total de tumores odontogénicos malignos diagnosticados y recibidos en los centros latinoamericanos de patología bucal participantes del estudio, el 76% fue de carcinoma, y el 24% de sarcoma.

El carcinoma ameloblástico y el carcinoma intraóseo primario (PIOC) serían los dos tipos con mayor frecuencia diagnosticados en América Latina.² A los dos tumores se les ha adjudicado un pobre pronóstico como resultado de su agresividad local y alto potencial de recurrencia y mortalidad.^{6,7} Adicionalmente, ambos carcinomas no ostentan características patognomónicas tanto a nivel clínico radiográfico como histológico, lo que complica su diagnóstico; en efecto, el carcinoma

ameloblástico simula clínica y radiográficamente al ameloblastoma, mientras que el PIOC, en un número importante de casos, puede clínicamente coincidir con un quiste odontogénico.⁸

GUÍA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO

Con base en este antecedente, la presente guía desarrolla, en forma sintética, la definición, etiología, los factores de riesgo, la clasificación, epidemiología, el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, con criterio de referencia y contrarreferencia de estas dos entidades patológicas malignas de mayor diagnóstico en la región; se completa con un flujograma respecto al reconocimiento y proceder del odontólogo general ante la sospecha clínica de estas dos patologías.

Además, la guía propuesta permitirá a los clínicos y cirujanos de cabeza y cuello elegir, en función de las evidencias presentadas en la misma, la mejor opción terapéutica ante el diagnóstico de carcinoma ameloblástico y PIOC.

Objetivo

Aportar al odontólogo un algoritmo que facilite el diagnóstico presuntivo del carcinoma ameloblástico y el intraóseo primario, para guiar a los clínicos y cirujanos de cabeza y cuello en la toma de decisiones terapéuticas.

Material y métodos

La elaboración de esta guía se basó en las directrices Agree II;⁹ e inició con la formulación de la pregunta PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*):¹⁰

¿Es un beneficio en la sobrevida la radioterapia, en adyuvancia para los pacientes con diagnóstico de carcinoma ameloblástico y PIOC respecto de la quimioterapia?

La segunda etapa en el desarrollo de esta guía implicó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas PubMed-MEDLINE, Science Direct, Cochcrane Library y Scielo, para lo que se emplearon palabras claves elegidas en función de términos MeSH¹¹: *Ameloblastic carcinoma/primary intraosseous carcinoma AND etiology OR risk factors AND epidemiology AND diagnosis AND forecast AND treatment*, o su equivalente en español.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron estudios de investigación clínica publicados en los últimos 20 años, tanto en inglés como en español, de tipo observacionales descriptivos (reportes de casos o series de casos, estudios transversales) y analíticos, así como estudios experimentales (ensayos clínicos). Además, se consideraron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y opinión de expertos; se priorizaron aquellas investigaciones realizadas en población latinoamericana.

Cartas al editor y estudios de investigación básica (*in vitro* y preclínicos) además de estudios no disponibles en texto completo.

MANEJO DEL MATERIAL

Cada estudio seleccionado se evaluó en función del nivel de evidencia y grado de recomendación, según los lineamientos SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).¹² (Tabla 1 y Fig. 1)

Resultados

CARCINOMA AMELOBLÁSTICO

Se le define como:

"Tumor maligno raro, de epitelio odontogénico caracterizado por agresividad local, potencial metastásico y exhibir una sobrevida libre de progresión media de 5 años, y una sobrevida global media de 10 años".¹³

Tabla 1: Artículos empleados en la guía y clasificados por nivel de evidencia y grado de recomendación según directriz SIGN¹²

Autor	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Referencia	Autor	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Referencia
Giridhar et al. 2017	Nivel 2++; grado C	13	Kawashita et al. 2014	Nivel 3; grado D	26
Tekkesin et al. 2022	Nivel 4; grado D	5	De Morais et al. 2014	Nivel 2++; grado C	27
Soluja et al. 2018	Nivel 2++; grado C	14	Jain et al. 2013	Nivel 3; grado D	28
Nobusawa et al. 2014	Nivel 3; grado D	15	Li et al. 2019	Nivel 3; grado D	29
Khajasteh et al. 2013	Nivel 3; grado D	16	Ye et al. 2021	Nivel 3; grado D	30
Nayatsuka et al. 2002	Nivel 3; grado D	17	Kumchai et al. 2021	Nivel 2++; grado C	31
Marín et al. 2021	Nivel 2++; grado c	18	Alevizas et al. 2002	Nivel 3; grado D	32
Barnes et al. 2005	Nivel 4; grado D	3	Badner et al. 2011	Nivel 2++; grado C	33
El-Naggar et al. 2017	Nivel 4; grado D	4	Martínez et al. 2014	Nivel 3; grado C	2
Deng et al. 2019	Nivel 2++; grado C	19	Oh et al. 2022	Nivel 2++; grado C	34
Li et al. 2014	Nivel 3; grado D	20	Nomura et al. 2013	Nivel 3; grado D	35
Matsuzaki et al. 2011	Nivel 3; grado D	21	Borras-Ferreres et al. 2016	Nivel 2++; grado C	36
Jaitley et al. 2013	Nivel 3; grado D	22	Raouaa et al. 2014	Nivel 3; grado D	37
Akrish et al. 2007	Nivel 3; grado D	23	Garzino-Demo et al. 2020	Nivel 3; grado D	38
Safadi et al. 2016	Nivel 3; grado D	24	Naruse et al. 2010	Nivel 3; grado D	39
Wu et al. 2007	Nivel 3; grado D	25			

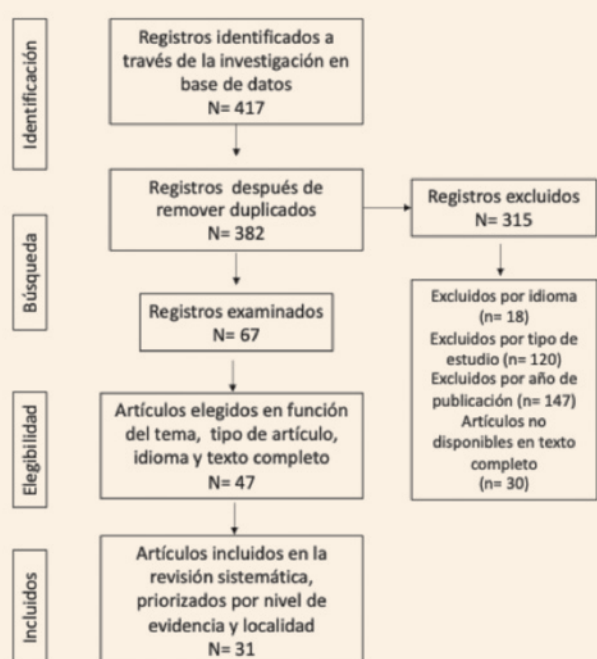


Fig. 1. Etapas desarrolladas para la elaboración de la guía

La OMS, en su última edición (2022)⁵ minimiza el origen secundario de este tumor a partir de la evolución de un ameloblastoma, y lo define como un carcinoma odontogénico primario.

carcinoma ameloblástico, debido a la continuidad morfológica y similar comportamiento clínico. La quinta edición de la OMS (2022)⁵ para tumores odontogénicos ratifica este concepto.

Etiología y factores de riesgo

Epidemiología

La etiopatogénesis se desconoce. Si bien el tumor puede derivar de un ameloblastoma preexistente, su origen sería fundamentalmente "de novo".^{5,14}

Entre los tumores odontogénicos malignos, el carcinoma ameloblástico ha demostrado ser la entidad más diagnosticada, con 25.7% de prevalencia según una reciente revisión sistemática;¹⁸ lo que representa el 42% de todos los carcinomas odontogénicos, según un estudio multicéntrico de series de casos realizado en América Latina.² Respecto a datos demográficos, evidencias fuertes demuestran una incidencia para este tumor de dos a tres veces más alta en el sexo masculino, con edad promedio entre 46 y 49 años,^{13,19} con un rango etario entre 7 y 91 años.¹³ Sobre la distribución geográfica, el tumor sería más prevalente en grupos asiáticos y negros.¹³

Los estudios observacionales descriptivos asocian alteraciones genéticas y epigenéticas en genes supresores de tumores, como p53 y p16, con la etiopatogénesis del carcinoma ameloblástico secundario, precedido por tumores odontogénicos benignos como ameloblastoma.^{15,16} Otras evidencias relacionan el crecimiento de células tumorales odontogénicas y la progresión hacia la malignidad con cambios en la expresión de cadenas alfa del colágeno tipo IV en la membrana basal de neoplasmas odontogénicos benignos.¹⁷

Cuadro clínico

Sobre factores de riesgo, se propone la recurrencia de lesiones odontogénicas benignas como posibles predictores de la transformación carcinomatosa.¹⁸

El 97% de los pacientes manifiestan tumefacción indolora de rápido crecimiento, seguido por dolor de cabeza y ulceración.¹³ Series de casos informan otros signos y síntomas como: trismus, dolor local, inclusión dental y aumento de tamaño con rápido crecimiento.¹⁹ (Fig. 2)

Clasificación: las variantes de carcinoma ameloblástico primario y secundario (OMS 2005)³ se agruparon en la cuarta edición OMS (2017)⁴ como una única entidad:

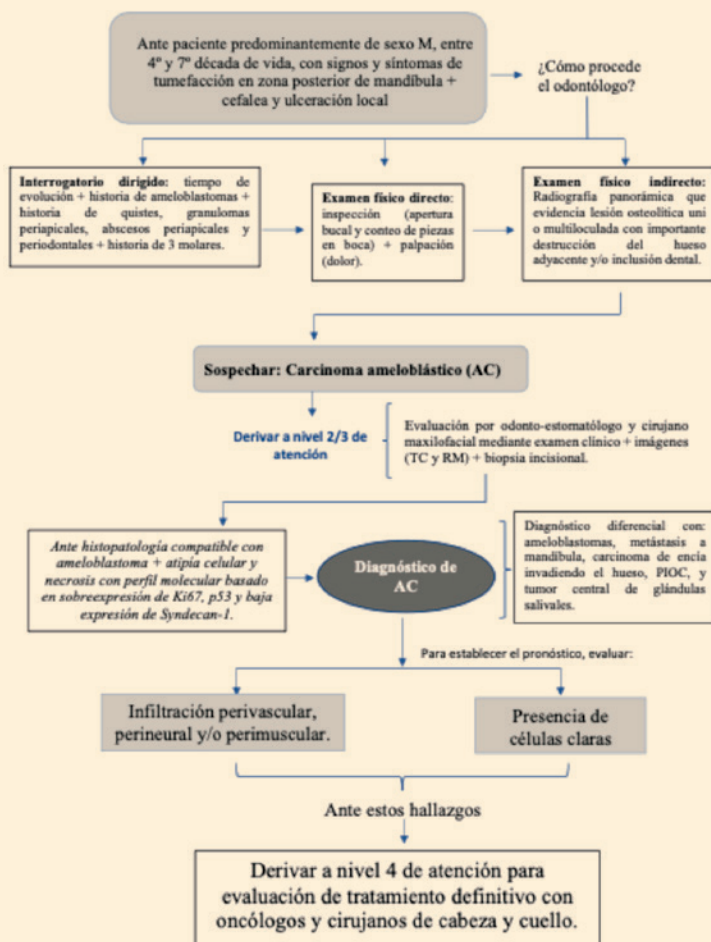


Fig. 2. Diagnóstico de carcinoma ameloblástico

Duración de los síntomas

Antes del tratamiento, oscilaría de 15 días a 372 meses; el sector posterior mandibular es el sitio de mayor aparición (66.7%) seguido por el sector anterior de mandíbula y de maxilar superior.¹³

Aproximadamente, el 7.5% de los carcinomas ameloblásticos estarían precedidos por ameloblastoma.¹³ Esta estadística es concordante con la última directriz de la OMS sobre este tipo de tumor odontogénico.

Aspectos radiográficos

Según una importante serie de casos sobre este tumor, su aspecto radiográfico puede coincidir con el de ameloblastoma, frecuentemente presenta una mezcla de cambios quísticos y sólidos; el detalle radiográfico que caracterizaría al carcinoma ameloblástico es la amplia destrucción del hueso circundante.¹⁹ La tomografía computarizada demuestra masa uniloculada o multiloculada hipodensa (osteolítica) con focos hiperdensos resultantes de calcificación distrófica; se puede asociar destrucción de la cortical y compromiso del tejido blando periférico.²⁰ La tomografía computarizada y la resonancia magnética son los estudios recomendados para valorar la capacidad invasiva de este tumor tanto en tejidos duros como en blandos.^{19,21}

Características histológicas y moleculares

Presenta patrón histológico de ameloblastoma con atipia citológica, infiltración perivascular, perineural y perimuscular. Puede haber necrosis y es indicador de malignidad. Algunos casos muestran focos de calcificación distrófica y presencia de células claras, estas últimas constituyen un factor pronóstico, ya que los carcinomas ameloblásticos con células claras asocian un 50% de recurrencia frente a un 14.3% de recurrencia para los tumores sin células claras.²²

El carcinoma ameloblástico, a diferencia del ameloblastoma, demuestra un nivel de expresión de p53 y Ki67 más alto en células basales y suprabasales, con expresión disminuida de syndecan-1.^{23,24}

Diagnóstico y diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de este tumor se establece por la clínica, características radiográficas e histopatológicas. El estudio molecular puede contribuir a precisar el diagnóstico en casos confusos con patrón ameloblastoma similar.¹⁹ Los dos estudios de imágenes más recomendados son la tomografía computarizada para demostrar la reabsorción ósea y la resonancia magnética para diferenciar quistes odontogénicos de áreas de tumor sólido.^{20,22}

El diagnóstico diferencial principal será con ameloblastoma, metástasis a las mandíbulas, tumor central de glándulas salivales, carcinomas de mucosa invadiendo el hueso, y PIOC.²⁵ (Fig. 2)

Complicaciones y pronóstico

El tumor presenta amplia propensión a la metástasis; las diferentes series han reportado diseminación a pulmón, hígado, huesos, cerebro, cuero cabelludo, corazón y ganglios linfáticos; el pulmón es el sitio más comprometido por la diseminación de células tumorales.¹³

Una fuerte evidencia ubica la tasa de recurrencia del tumor en un 30%, la mandíbula es el sitio más afectado en las recidivas.¹³ Los factores que han demostrado afectar significativamente el pronóstico a largo plazo son: tumor recurrente, enfermedad metastásica, eficiencia del tratamiento quirúrgico (cirugía completa/cirugía incompleta) grupo etario (<25 años/>25 años) sitio (mandíbula/maxilar) y modo de tratamiento; factores que han demostrado menor tasa de sobrevida global.^{13,14,19} Por el contrario, variables como el sexo y la historia de ameloblastoma no han demostrado afectar significativamente la sobrevida a largo plazo.^{13,19}

El tiempo promedio de recurrencia para este tumor sería de aproximadamente 36 meses; con una sobrevida libre de progresión promedio de 57 meses (39-120 meses), esta se ubica, aproximadamente, en un 48% a los 2 años y con reducción a un 29% a los 5 años. Sólidas evidencias demuestran que el grupo etario entre 25 y 50 años presentará el tiempo de sobrevida promedio más alto respecto a grupos de edad extremos (<25 años y >50 años).¹⁴

Tratamiento

No existe un tratamiento estandarizado para este tumor, sin embargo, la cirugía de resección con márgenes amplios y negativos (2-3 cm para tumores mandibulares/1-1.5 cm para tumores maxilares) se considera la opción óptima, ya que ha demostrado mejor sobrevida global y libre de progresión.¹³

La disección profiláctica de cuello no ha mostrado impacto significativo en la sobrevida, tanto global como libre de progresión, por lo que se recomienda tan solo para los casos que demuestren compromiso nodal evidenciable.¹³

Una revisión sistemática sobre 154 casos de carcinoma ameloblástico demostró, por análisis de sobrevida, que la cirugía con o sin disección de cuello es el modo de tratamiento más favorable, seguido de la cirugía combinada con radioterapia o quimioterapia. Por el contrario, un tratamiento con base en radioterapia o quimioterapia como único enfoque y/o soporte paliativo no afectan positivamente la sobrevida.¹⁴

Se recomienda un seguimiento a largo plazo, con intervalos de seis meses, mediante tomografía computada de cabeza y cuello más tomografía computarizada de tórax.¹³ (Fig. 2)

Ante la sospecha clínica de carcinoma ameloblástico, es deber del odontólogo de práctica general derivar al paciente a nivel 3 de atención, ya que la lesión requiere para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento por equipo especializado, conformado por estomatólogo, patólogo bucal y cirujano maxilofacial. El tratamiento en casos con factores de mal pronóstico requiere, adicionalmente, de oncólogos y cirujanos de cabeza y cuello (nivel atención de alta especialidad).

En caso de necesitar radioterapia, es fundamental el abordaje odontoestomatológico especializado antes, durante y después del tratamiento oncológico, con la finalidad de minimizar las complicaciones vinculadas a la radiación como: osteorradionecrosis, disfagia, xerostomía y mucositis.²⁶ Código CIE-10: C41.1. (Fig. 2)

CARCINOMA INTRAÓSEO PRIMARIO (PIOC)

Definición: la OMS, en su última edición (2022)⁵ lo considera un neoplasma maligno central raro y agresivo, sin comunicación inicial a mucosa bucal, originado en epitelio odontogénico sin lesión precursora o derivado de quistes odontogénicos u otra lesión benigna precursora. Según una revisión sistemática de series de casos actual, este tumor presenta variabilidad histopatológica, clinicopatológica y comportamiento biológico.²⁷

Etiología y factores de riesgo

Se desconocen los factores que promueven la transformación carcinomatosa de remanentes odontogénicos o del revestimiento epitelial de quistes odontogénicos; sin embargo, una hipótesis ampliamente aceptada es que un microambiente inflamatorio de larga evolución induce la degeneración maligna del revestimiento epitelial en lesiones quísticas odontogénicas; tras observarse una alta proporción de estos tumores originados en quistes odontogénicos inflamatorios y queratoquistes (KC) odontogénicos recurrentes.^{28,29}

Según un estudio multicéntrico de una serie de casos con casuística latinoamericana, el 60% de los PIOC derivó de quistes radicales/residuales, y el 40% de queratoquistes odontogénicos y quistes dentígeros.²

De forma similar, un estudio reciente, con base en una serie de casos asiáticos, reportó que el 60% de estos carcinomas derivó de KC odontogénicos recurrentes, mientras que el 40% estuvo precedido por KC odontogénicos primarios.³⁰

Respecto al potencial de los KC odontogénicos de transformarse en un PIOC, una reciente revisión sistemática indicó que dicha transformación ocurre con mayor frecuencia en quistes con localización mandibular posterior y lesiones grandes que abarcan más de dos subunidades de la mandíbula afectada; la mayor incidencia de transformación maligna del KC odontogénico recae en hombres con edad promedio de 45 años.³¹

Se ha reportado que la queratinización en el revestimiento epitelial de lesiones quísticas odontogénicas podría ser un factor de riesgo de malignización; en efecto, la mayoría de los PIOC exquísticos son queratinizados bien diferenciados.²⁸ Adicionalmente, se ha informado que este tipo de carcinoma difiere del periférico oral en la biología tumoral y factores de riesgo, pues no comparten el perfil de oncogenes ni los genes supresores de tumores, y que el PIOC no se asociaría con tabaco ni alcohol,³² sin embargo, en una serie de casos, proveniente de China, se observó que el 30% de los casos diagnosticados con PIOC era de fumadores y el 40% presentaba enfermedades sistémicas.²⁹ Respecto a la relación PIOC con uso de tabaco, una revisión sistemática demostró que el 24% de los sujetos con KC odontogénico que evolucionó a PIOC eran fumadores.³¹

Clasificación

En el 2005, la OMS³ subclasificó este tumor en tres tipos:

- a. PIOC derivado de quiste odontogénico.
- b. PIOC derivado de tumor queratoquístico odontogénico.
- c. PIOC "de novo".

La penúltima edición, del año 2017, agrupó todos estos subtipos en una sola categoría,⁴ y la última edición de la OMS,⁵ para lesiones odontogénicas, no realiza cambios al planteamiento del 2017 para este tumor.

Epidemiología

El tumor representa del 1 al 2% de todos los cánceres orales.³³ Según datos regionales, el PIOC es más frecuente en los hombres con edad promedio de 55 años, la mandíbula posterior es el sitio más comprometido por esta lesión.² Los datos son similares a los reportados por una revisión sistemática de series de casos sobre el tema, publicada en el 2020.²⁷

Respecto a los PIOC de presentación pediátrica, evidencia fuerte demostró, recientemente, que la historia natural de la enfermedad en niños y adolescentes difiere de la observada en adultos. En efecto, la enfermedad sería ligeramente más frecuente en mujeres infantoadolescentes con edades comprendidas entre los 4 y 18 años.³⁴

Cuadro clínico

El aumento de tamaño por expansión de cortical es el signo más frecuente, seguido de dolor y parestesia labial o facial.²⁷ Síntomas similares se han observado en casos infantoadolescentes de PIOC.³⁴ El tiempo promedio que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente acude al médico es de 4.2 meses, con una oscilación de 1.5 a 36 meses; con historia de

extracción dental o movilidad. Los niveles normales de fosfatasa alcalina caracterizan a este tumor.²⁹ (Fig. 3)

Aspectos radiográficos: lesión radiolúcida unilateral por cambios osteolíticos del hueso y pérdida de la cortical, es la forma más frecuente de presentación. No se ha observado relación entre los síntomas clínicos y la destrucción ósea,³⁵ aunque, según una revisión sistemática, el aspecto radiográfico de un PIOC ex-KC odontogénico muestra características particulares, como ser mayormente una lesión radiolúcida multiloculada expansiva y de gran tamaño, que desplaza el canal del nervio alveolar inferior, perfora la cortical y asocia reacción perióstica.^{31,36}

En población pediátrica, el tumor presenta mayoritariamente características radiográficas que coinciden con quistes odontogénicos, dada la presencia de un borde bien definido, y corticado hasta en un 30% de los casos.³⁴

Características histológicas y moleculares: el tumor se presenta como un carcinoma de células escamosas variado, bien diferenciado a carcinoma o pobremente diferenciado. El tipo bien diferenciado (grado 1) y el subtipo sólido o PIOC "de novo" es la forma más prevalente de presentación.²⁷

Con base en evidencia sólida, los KC odontogénicos que evolucionan a PIOC exhiben más frecuentemente revestimiento epitelial paraqueratinizado.³¹ Según una serie de casos, los KC con revestimiento epitelial orto-

queratinizado que evolucionan a PIOC exhiben menor tasa de recurrencia respecto de los paraqueratinizados.³⁷

Sobre el perfil molecular del tumor, la evidencia disponible es muy limitada; un reporte de caso sobre PIOC pediátrico reportó positividad difusa de las células tumorales para citoqueratinas (pan-CK) con expresión focal para CK-7 y vimentina, además de 40-60% de positividad para Ki67; con inmunorreactividad focal para marcadores neuroendócrinos como sinaptofisina y chromogranina A.³⁴

Diagnóstico y diagnósticos diferenciales: el diagnóstico de este tumor se establece por descarte, tras la confirmación de:

- a. Ausencia de comunicación inicial con mucosa adyacente
- b. Ausencia de tumor primario preexistente al diagnóstico (descartar hipótesis de metástasis a mandíbula)
- c. Evidencia histológica de carcinoma escamocelular.³⁵

El diagnóstico diferencial se establecerá con lesiones metastásicas, carcinoma ameloblástico, carcinoma intraóseo de glándulas salivales y carcinomas de otras estructuras anatómicas.⁴ (Fig. 3)

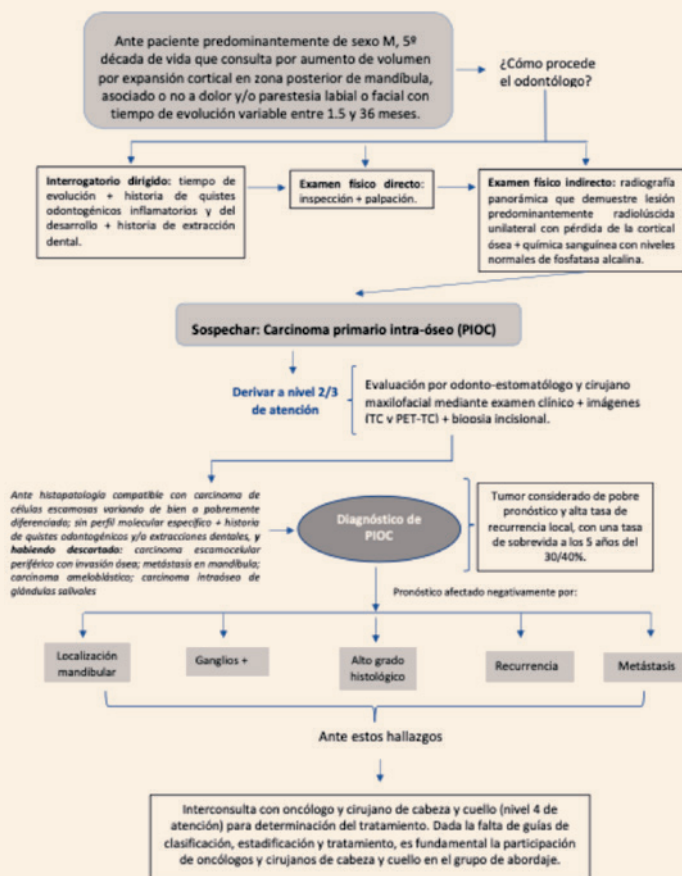


Fig. 3. Diagnóstico de carcinoma intraóseo primario

Complicaciones y pronóstico: este tumor es considerado de pobre pronóstico dada la alta tasa de recurrencia (25% en infantoadolescentes,³⁴ y 22% en adultos²⁷), la frecuente capacidad de metástasis a ganglios linfáticos (12%) y la baja tasa de supervivencia global asociada (que alcanza el 44.6% a los 5 años); la localización mandibular y la recurrencia se asocian con tasa alta de mortalidad.²⁷ Los estudios demuestran un impacto significativo de alto grado histológico en la supervivencia global, mientras que el tumor en fase metastásica asocia menor supervivencia libre de progresión. En efecto, pacientes con ganglios positivos exhiben probabilidad más alta de recurrencia.^{30,35}

Una serie de casos sobre tumores PIOC derivados de queratoquistes odontogénicos documentó mejor pronóstico respecto a PIOC *de novo*, ya que la tasa de metástasis sería menor al 5% en el primer grupo, comparado al 36.5% en los *de novo*.³⁸

Tratamiento

No existe un tratamiento estandarizado para PIOC, pero en función de las evidencias disponibles, los abordajes terapéuticos para esta neoplasia se basan en resección amplia del tumor (al menos hemirresección) con o sin resección condilar, disección terapéutica de cuello (decidido por compromiso ganglionar objetivado por palpación o estudio radiográfico) y con o sin terapia adyuvante.³⁵ No obstante, ni la disección profiláctica de cuello ni la terapia adyuvante han demostrado impacto significativo en la supervivencia.^{27,34} En efecto, una revisión sistemática de 37 casos sobre KO odontogénicos con transformación a PIOC, 28 fueron tratados con resección amplia y solo 14 recibieron terapia en adyuvancia, la radioterapia fue la opción más aplicada en la serie; el mismo estudio no pudo evaluar las diferencias sobre el impacto de la cirugía sola *versus* la cirugía con adyuvancia (radioterapia, quimioterapia o radioquimioterapia) en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión.³¹ (Fig. 3)

Dado que la supervivencia global de PIOC ha demostrado ser similar al de un carcinoma oral de células escamosas (COCE) estadio IV, y se debe abordar como un COCE T3N0,³⁹ se recomienda un seguimiento estrecho, aunque no hay consenso sobre la duración de este.³¹

Criterio de referencia y contrarreferencia

Ante la sospecha clínica de PIOC, dado su pobre pronóstico, es obligación del odontólogo de práctica general derivar el caso a nivel 3 de atención para su evaluación y diagnóstico por clínico estomatólogo, patólogo bucal y cirujano maxilofacial.

Debido a la carencia de guías de clasificación, estadificación y tratamiento para este tumor, ante la presencia de ganglios positivos y/o criterios histopatológicos de alto riesgo, el paciente se deberá referir a atención de alta especialidad o a un instituto de oncología, ya que ante criterios de mal pronóstico, el paciente

requerirá, muy probablemente, vaciamiento ganglionar y/o tratamiento adyuvante (radioterapia o quimioterapia) decidido por oncólogos.

En los casos de necesitar radioterapia, es fundamental el abordaje odontoestomatológico especializado antes, durante y después del tratamiento oncológico, con la finalidad de minimizar las complicaciones vinculadas a la radiación como: osteorradionecrosis, disfagia, xerostomía y mucositis.²⁶ Código CIE-10: C41.1.(Fig. 3).

Discusión

Los tumores odontogénicos malignos son lesiones que se observan de manera aislada en los consultorios odontológicos; su etiología, hasta el momento, sigue siendo una interrogante. La génesis a partir de sus contrapartes benignas como quistes odontogénicos, o *de novo*, a partir de remanentes embrionarios dentales, son las teorías más aceptadas.²

Puesto que las características clínicas no son típicas, los diagnósticos radiográfico y patológico correctos tienen una gran importancia, pero hasta el momento, en la literatura se reportan pocas guías prácticas concretas que permitan al odontólogo tener un conocimiento sobre la etiología, características, diagnóstico y tratamiento de estas patologías.

Wright y cols. (2017)⁴³ realizaron una guía sobre tumores odontogénicos a partir de la clasificación de la OMS, en donde plasman la definición, aspectos clínicos, histopatología, tratamiento y pronóstico de los mismos, pero no hablan sobre la etiología, factores de riesgo, clasificación, epidemiología, aspectos radiográficos, diagnósticos diferenciales y complicaciones, como lo plantea esta revisión.

Las guías elaboradas por Sloomweg y cols. (2019)⁴⁴ y Hunter y cols. (2020)⁴⁵ proporcionan un conjunto de datos para la notificación de los tumores odontogénicos malignos; tales guías describen de manera muy general los aspectos histológicos que presenta el carcinoma ameloblástico y el PIOC, pero no refieren características clínicas ni radiográficas de los mismos. La revisión PubMed aportó solo dos revisiones sobre carcinomas odontogénicos que se concentran en resaltar las características histopatológicas de las entidades concernientes; ambas coinciden en la dificultad de estratificar ameloblastomas atípicos (con características citológicas de grado intermedio o atipia limitada) como carcinomas ameloblásticos, lo que afectaría la correcta elección del tratamiento.^{46,47} La búsqueda en español no generó evidencia confiable sobre el tema, solo escasos reportes de carcinoma ameloblástico con revisión de literatura^{48,49}

Sobre la pregunta que motivó el desarrollo de esta guía, no hay evidencia sólida que otorgue valor significativo a las terapias adyuvantes en el manejo de carcinoma ameloblástico;¹³ por el contrario, But Suluja y cols. observaron un beneficio en la supervivencia global

para tratamientos adicionales a la cirugía precoz, como disección de cuello, radioterapia o quimioterapia.¹⁴ Menor evidencia sugiere la utilidad de la radioterapia poscirugía para pacientes mayores de 45 años con factores de mal pronóstico.⁴⁶ Para el caso de PIOC, ni la radioterapia y quimioterapia en adyuvancia ni la disección profiláctica de cuello han demostrado impacto significativo en la sobrevida.^{27,31,34}

Conclusiones

Dado que los tumores odontogénicos malignos son patologías poco frecuentes tanto a nivel global como en América Latina, su diagnóstico puede significar un desafío para el odontólogo de práctica general. En la mayoría de las ocasiones, el dentista requerirá explorar las características clínicas y radiológicas para un diagnóstico presuntivo adecuado.

No existe un tratamiento estandarizado para el carcinoma ameloblástico y el PIOC; hasta el momento, las evidencias aportadas por estudios de sobrevida demuestran que la cirugía precoz con resección amplia es, probablemente, el mejor enfoque terapéutico en el manejo de estas lesiones; es necesario un metaanálisis para confirmar estos resultados.

La radioterapia y quimioterapia en adyuvancia, al parecer, demuestran cierto beneficio para carcinomas ameloblásticos. En el caso de PIOC, estas terapias en adyuvancia no han generado impacto significativo en la sobrevida. En ambos tumores se requiere de un metaanálisis para establecer consensos terapéuticos.

NUEVA
C·O·L·E·C·C·I·Ó·N




MULTIVERSE
COLORS
BY GALLANTDALE



SIGUENOS EN:
 **GALLANTDALE**
UNIFORMES



Referencias bibliográficas

- Speight P, Takata T. New tumour entities in the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumours: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Virchows Arch.* 2018;472(3):331-9.
- Martínez M, Mosqueda A, Carlos R, Delgado W, Almeida O. Malignant odontogenic tumors: a multicentric latin american study of 25 cases. *Oral Dis.* 2014;20(4):380-5.
- Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of head and neck tumours. 3ª ed. Francia: IARC Press, 2005; 9:287-90.
- El Naggar A, Chan J, Takata T, Grandis J, Slootweg P. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Hum Pathol.* 2017;66:10-12.
- Suluk M, Wright J. The World Health Organization classification of odontogenic lesions: A summary of the changes of the 2022. 5th ed. The World Health Organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022. 5th Ed. *Türk Patoloji Derg.* 2022;38(2):168-184.
- Khoozestani N, Mosavat F, Shirkhoda M, Azar R. Ameloblastic carcinoma with calcification: A rare case report in the mandible and literature review. *Case Rep Dent.* 2020;2020:1-6.
- González D, Ruiz L, González R, Moreno M, Monje F. Carcinoma intraóseo primario odontogénico. Un diagnóstico infrecuente tras una exodoncia dental. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac.* 2014;36(1):45-50.
- Vigouroux A. Prevalencia de carcinoma intraóseo primario derivado de quiste dentífero. *Rev Cub Estomatol.* 2020;57:2:e2448.
- Neira E, Málaga G. ¿Son las guías de práctica clínica de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 elaboradas por el MINSA, confiables? *Rev Peru Med Exp Salud Púb.* 2016;33(2):377-77.
- Landa E, Arredondo A. Herramienta pico para la formulación y búsqueda de preguntas clínicamente relevantes en la psicooncología basada en la evidencia. *Psicooncol.* 2014;11(2-3):259-70.
- Pinillo A, Cañedo R. El MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos Medline. *Rev Cub Inf Cienc Salud.* 2005;13(2):1.
- Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol.* 2014;31(6):705-718.
- Giridhar P, Mallick S, Upadhyay A, Rath G. Pattern of care and impact of prognostic factors in the outcome of ameloblastic carcinoma: a systematic review and individual patient data analysis of 199 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(10):3803-10.
- Saluja TS, Hosalkar R. Reconnoitre ameloblastic carcinoma: a prognostic update. *Oral Oncol.* 2018;77:118-124.
- Nobusawa A, Sano T, Yokoo S, Oyama T. Ameloblastic carcinoma developing in pre-existing ameloblastoma with a mutation of the p53 gene: a case report. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(5):e146-50.
- Khojasteh A, Khodayari A, Rahimi F y cols. Hypermethylation of p16 tumor-suppressor gene in ameloblastic carcinoma, ameloblastoma, and dental follicles. *J Oral Maxillofac Surgery.* 2013;71(1):62-65.
- Nagatsuka H, Siar CH, Nakano K, y cols. Differential expression of collagen IV alpha1 to alpha6 chains in basementmembranes of benign and malignant odontogenic tumors. *Virchows Arch.* 2002;441:392-399.
- Marin C, Dave M, Hunter K. Malignant odontogenic tumours: a systematic review of cases reported in literature. *Front Oral Health.* 2021;2:775707.
- Deng L, Wang R, Yang M, Li W, Zou L. Ameloblastic carcinoma: Clinicopathological analysis of 18 cases and a systematic review. *Head Neck.* 2019;41(12):4191-8.
- Li J, Du H, Li P, Zhang J, Tian W, Tang W. Ameloblastic carcinoma: An analysis of 12 cases with a review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8(2):914-20.
- Matsuzaki H, Katase N, Hara M, y cols. Ameloblastic carcinoma: a case report with radiological features of computed tomography and magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):e40-47.
- Jaitley S, Sivapathasundharam B. Ameloblastic carcinoma of the mandible with clear cell changes: A case report. *Indi J Cancer.* 2013;50(1):8.
- Akrish S, Buchner A, Shoshani Y, Vered M, Dayan D. Ameloblastic Carcinoma: Report of a New Case, Literature Review, and Comparison to Ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(4):777-83.
- Safadi RA, Quda BF, Hammad HM. Immunohistochemical expression of K6, K8, K16, K17, K19, maspin, syndecan-1 (CD138) -SMA, and Ki-67 in ameloblastoma and ameloblastic carcinoma: diagnostic and prognostic correlations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(4):402-11.
- Wu JY, Chi LH, Peng BY, Lin YH. Ameloblastic carcinoma of the maxilla-case report. *J Dent Sci.* 2007;2:164-170.
- Kawashita Y, Hayashida S, Funahara M, Umeda M, Saito T. Prophylactic bundle for radiation-induced oral mucositis in oral or oropharyngeal cancer patients. *J Cancer Res Ther.* 2014;2:9-13.
- De Morais E, Carlan L, de Farias Morais H, y cols. Primary intraosseous squamous cell carcinoma involving the jaw bones: a systematic review and update. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):608-16.
- Jain M, Mittal S, Gupta DK. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in odontogenic cysts: an insight in pathogenesis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(1):e7-14.
- Li K, Yang L, Qiao YJ, Liang YJ, Wang X, Liao GQ. Risk factors and prognosis for the primary intraosseous carcinoma of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(2):157-62.
- Ye P, Wei T, Gao Y, Zhang WB, Peng X. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from an odontogenic keratocyst: case series and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;1:26(1):e49-e55.
- Kumchai H, Champion AF and Gates JC. Odontogenic keratocyst and primary intraosseous carcinoma: a systematic review and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79:1081:e1-1081.e9, 2021.
- Alevizos I, Blaeser B, Gallagher G, Ohyama H, Wong D, Todd R. Odontogenic carcinoma: a functional genomic comparison with oral mucosal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2002;38(5):504-507.
- Bodner L, Manor E, Shear M, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst: a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(10):733-738.
- Oh HJ, Shin DW, Yoon HJ, Myoung H, Kim SM. Primary intraosseous carcinoma in the pediatric and adolescent mandible. *World J Surg Oncol.* 2022;20(1):25.
- Nomura T, Monobe H, Tamaruya N, Kishishita S, Saito K, Miyamoto R, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaw: two new cases and review of the literature. *Head Neck Surg.* 2013;270(1):375-9.
- Borras J, Sánchez A, Gay C. Malignant changes developing from odontogenic cysts: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2016;8:e622.
- Raoua B, Sameh S, Dorsaf T, et al. Recurrence challenge in odontogenic keratocyst variants, two clinical cases. *Med Bucc Chirurg Bucc.* 2014;20(3):203-208.
- Garzino P, Bianchi C, Romeo I, y cols. PIC developing from odontogenic cysts: Clinical and radiological considerations on a series of 6 cases. *Oral Maxillofac Surg Cas.* 2020;6:100139.
- Naruse T, Yanamoto S, Sakamoto Y, Ikeda T, Yamada S, Umeda M. Clinicopathological study of primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaw and a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:2420-2427.
- Thiers L, Sotomayor C, Peters F, Lantaño P, Thiers L. Odontogenic tumors in Valdivia: prevalence from 1989 to 2008. *Av Odontostomatol.* 2013;29:303-308.
- Ramos G, Porto J, Vieira D, Siqueira F, Rivero E. Odontogenic tumors: a 14-year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Braz Oral Res.* 2014;28(1):33-8.
- Hernández-Feria O, Sánchez-Acuña J. Neoplasias odontogénicas benignas. Revisión de la literatura. *Investigaciones Médicoquirúrgicas* 2020;11(3).
- Wright J, Suluk Tekke in M. Odontogenic tumors: Where are we in 2017? *Euro Oral Res* 2017;51(3):10-30.
- Slootweg P, Odell E, Baumhoer D y cols. Data set for the reporting of malignant odontogenic tumors: explanations and recommendations of the guidelines from the international collaboration on cancer reporting. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(5):587-592.
- Hunter K, Niklander S. Pitfalls in odontogenic lesions and tumours: a practical guide. *Diagn Histopathol.* 2020;26(4):173-180.
- Woolgar J, Triantafyllou A, Ferlito A y cols. Intraosseous carcinoma of the jaws: a clinicopathologic review. Part II: Odontogenic carcinomas. *Head Neck.* 2013;35(6):902-905.
- Richardson M, Muller S. Malignant odontogenic tumors: an update on selected tumors. *Head Neck Pathol.* 2014;8(4):411-420.
- Lazo A, Otero D. Carcinoma ameloblástico de la mandíbula. *Acta Med Costarric.* 2005;47(3):148-150.
- Lares H, Mattar D, Mata J, Carrero N, Bolívar E, Pinto Y, Padrón J. Tumores odontogénicos: reporte de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol.* 2009;21(3):151-156.
- Bedi R, Chugh A, Pasricha N. Ameloblastic carcinoma of maxilla. *Nat J Maxillofac Surg.* 2012;3(1):70-74.