

## CARCINOMA PRIMARIO INTRAÓSEO

SUSANA SZLABI<sup>1</sup>, JORGE H. MUKDSI<sup>2</sup>, MÓNICA A. BRUNO<sup>1</sup>, JORGE O. FLORES<sup>3</sup>, MARTA B. CABRERA<sup>3</sup><sup>1</sup>*Cátedra de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba,*<sup>2</sup>*Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba,*<sup>3</sup>*Servicio de Patología, Hospital Aeronáutico, Córdoba*

**Resumen** El carcinoma primario intraóseo (PIOC) es un tumor poco frecuente, definido como carcinoma escamoso que se desarrolla en huesos maxilares, no teniendo conexión inicial con mucosa ni piel adyacente. Es localmente agresivo, con una incidencia de metástasis en ganglios regionales del 28% y en pulmón del 5%, en el momento del diagnóstico. Su origen puede ser *de novo* o a partir de otros tumores odontogénicos. Los huesos maxilares son los únicos que tienen en su interior tejidos epiteliales, por lo cual esta neoplasia se localiza exclusivamente en este sitio, predominantemente en la mandíbula. Los criterios diagnósticos del PIOC incluyen: histopatología de carcinoma escamocelular, ausencia de compromiso de mucosa oral y senos paranasales, descartando metástasis de un sitio distante en base a estudios clínicos y métodos complementarios. El tratamiento de elección consiste, siempre que sea posible, en la exéresis con criterios oncológicos, y radio y/o quimioterapia adicional. Se requiere además, cirugía reconstructiva con injerto y/o prótesis con fines estéticos y funcionales. Presentamos el caso de un varón de 72 años, que consultó por molestias en maxilar inferior tres meses después de la extracción de un molar. Se efectuó biopsia por curetaje y luego se resecó el maxilar inferior con vaciamiento ganglionar. El estudio histopatológico mostró un carcinoma escamoso pobremente diferenciado, infiltrante en hueso maxilar, con hallazgos morfológicos que lo vinculaban a quiste odontogénico residual, y metástasis en 15 de 48 ganglios aislados. Se realizó radioterapia postquirúrgica, falleciendo a los 30 meses del diagnóstico por deterioro progresivo.

**Palabras clave:** carcinoma primario intraóseo, tumor odontogénico mandibular

**Abstract** *Primary intra-osseous carcinoma.* Primary intra-osseous carcinoma (PIOC) is a rare tumor, defined as squamous cell carcinoma that develops in the jaw bones, having no initial connection to adjacent skin or mucosa. It is locally aggressive, with metastases to regional lymph nodes, (28% of cases) and lung (5% of cases) at the time of diagnosis. Its origin may be *di novo* or from other odontogenic tumors. The maxillary bones have epithelial tissues; therefore this neoplasm is located exclusively on this site, predominantly in the jaw. PIOC diagnostic criteria are strict and include: squamous cell carcinoma histopathology, lack of commitment and sinus mucosa, ruling out the possibility of metastasis from a distant site with a thorough clinical study and complementary methods. The treatment is, whenever possible, oncologic resection, additional radio and / or chemotherapy. Reconstructive surgery with graft and / or prostheses for aesthetic and functional are also required. We report the case of a 72 years old man who consulted for sore jaw three months after molar extraction. Curettage biopsy was performed and then resected mandible with lymphadenectomy. Histopathological examination showed a poorly differentiated squamous cell carcinoma, infiltrating jawbone with morphological findings linking him to residual odontogenic cyst and metastatic lymph nodes in 15 of 48 isolates. Postoperative radiotherapy was performed, he died at 30 months of diagnosis by progressive deterioration.

**Key words:** primary intra-osseous carcinoma, mandibular odontogenic tumor

El carcinoma escamocelular intraóseo primario (PIOC) maxilar, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se encuentra dentro de los carcinomas odontogénicos<sup>1</sup>. Los criterios diagnósticos del PIOC son estrictos e incluyen: histopatología de carcinoma escamocelular, ausencia de compromiso inicial de la mucosa oral, nasal, antral o piel adyacente, descartándose la posibilidad de metástasis de un sitio distante con un análisis clínico minucioso, estudios com-

plementarios y observación durante al menos 6 meses post-tratamiento.

Es un tumor de muy baja incidencia, habiéndose publicado 138 casos en un período de 38 años<sup>2</sup>. Predomina en el sexo masculino y su pico de presentación se encuentra entre la 5ª y 6ª décadas de la vida<sup>3</sup>. Suele permanecer silente durante una buena parte de su evolución, dada la ausencia de lesiones mucosas asociadas. El tumor es localmente agresivo; su diseminación más frecuente es hacia los ganglios linfáticos regionales, siendo las metástasis por vía hemática menos comunes, con elevado índice de recidiva y mortalidad<sup>4</sup>. El propósito de este trabajo es comunicar un caso de PIOC y discutir las particularidades de esta entidad.

Recibido: 20-XI-2012

Aceptado: 29-IV-2013

**Dirección postal:** Dra. Marta B. Cabrera, Wenceslao Paunero 2439, Barrio Rogelio Martínez, 5000 Córdoba, Argentina

e-mail: mbeatrizcabrera@hotmail.com

## Caso clínico

Varón de 72 años de edad, que luego de tres meses de extracción de un molar, consultó al odontólogo por molestias y sensación de cuerpo extraño locorregional. Se realizó ortopantomografía y TAC que revelaron lesión osteolítica en maxilar inferior. Se efectuó biopsia por curetaje, que consistió en múltiples fragmentos irregulares, blanquecinos, firmes, que en conjunto midieron 5 cm de diámetro. El estudio microscópico mostró una proliferación de células neoplásicas epiteliales, infiltrantes en hueso, dispuestas en nidos sólidos; en sectores, se caracterizaban por poseer citoplasmas amplios y claros (Fig. 1), núcleos irregulares con nucléolos conspicuos, mientras que en otros eran de aspecto basaloide (Fig. 2), con algunas figuras de mitosis. La estroma fibrosa evidenció infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear. Se destacaba uno de los fragmentos con aspecto de pared quística, revestida por epitelio escamoso sin atipia estrechamente vinculado a la neoplasia, resultando este hallazgo altamente compatible con origen en un quiste odontogénico (Fig. 2). El diagnóstico fue de carcinoma poco diferenciado infiltrante.

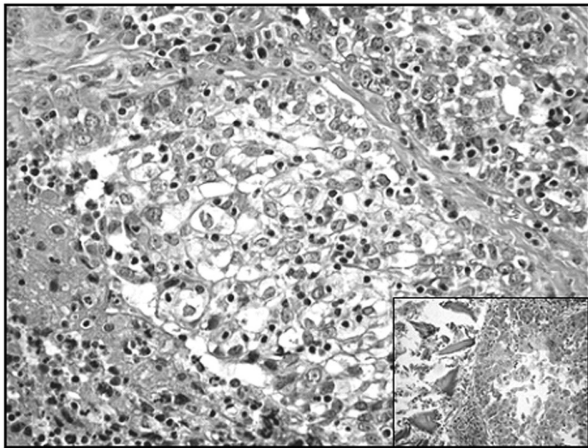


Fig. 1.- Áreas de la neoplasia con células de citoplasmas amplios y claros. H.E. 200x. Recuadro: proliferación de células neoplásicas con espículas óseas remanentes. H.E. 100x.

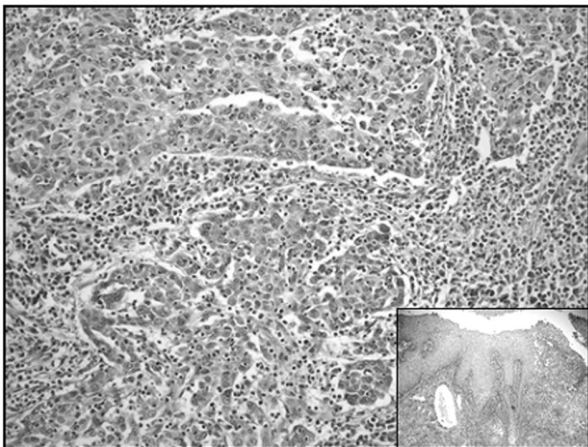


Fig. 2.- Nidos de células neoplásicas de apariencia basaloide, con estroma inflamatoria. H.E. 200x. Recuadro: epitelio del quiste residual. H.E. 100x

La inmunohistoquímica resultó positiva para 34βE12, lo que reveló la naturaleza escamosa de la lesión. Se efectuó un minucioso estudio clínico e imagenológico del paciente descartándose la posibilidad de metástasis. Un mes después se resecó el maxilar inferior con vaciamiento ganglionar y colocación de prótesis. El estudio de la pieza quirúrgica mostró neoplasia residual, destacándose indemnidad de la superficie mucosa. De los materiales que la acompañaban se aislaron 48 ganglios linfáticos, 15 de los cuales mostraban reemplazo metastásico. Los márgenes quirúrgicos estaban libres pero con escaso tejido sano aledaño. El paciente recibió radioterapia postquirúrgica. Posteriormente, presentó dos recidivas (a los 10 y 18 meses), con deterioro progresivo del estado general, falleciendo a los 30 meses del diagnóstico.

## Discusión

El carcinoma escamocelular intraóseo primario fue descrito por primera vez en 1913 por Loos<sup>5</sup> como carcinoma epidermoide central. En 1948, Wills lo denominó carcinoma epidermoide intra-alveolar<sup>6</sup>, y finalmente Pindborg en 1971 acuñó el término de carcinoma intraóseo primario (PIOC)<sup>7</sup>. Los huesos maxilares son los únicos que tienen en su interior tejidos epiteliales (restos de Malassez)<sup>8</sup> de los que pueden originarse con frecuencia lesiones tumorales benignas, generalmente quísticas y, rara vez, tumores malignos, entre los cuales se encuentra el PIOC. No obstante, se debería considerar la posibilidad de un origen en el epitelio del surco dentario con hiperplasia epitelial y atipia progresiva del revestimiento de un quiste odontogénico preexistente<sup>9-10</sup>.

El PIOC es una enfermedad rara, lo que dificulta el mejor entendimiento de los aspectos clínicos, patológicos y de comportamiento biológico de esta neoplasia<sup>4</sup>. En la literatura científica médica se han comunicado 138 casos entre 1970 y 2006<sup>2</sup>. La mandíbula es el sitio más común de los tumores y quistes que afectan el sistema esquelético humano<sup>1</sup>, siendo la localización más frecuente del PIOC (92% de los casos), de los cuales el 77% están en la parte posterior a los caninos. La relación hombre/mujer es de 3.5:1, no existiendo antecedentes epidemiológicos vinculables a esta neoplasia. El factor de riesgo más común para inducir la transformación neoplásica sería un estímulo inflamatorio con o sin un factor genético predisponente. Este tumor habitualmente se presenta como una tumefacción dolorosa en el área de la mandíbula, pero puede ser asintomático e incluso ser un hallazgo en las radiografías panorámicas de rutina. Los disturbios sensoriales, tales como parestesias en labios o cara, se han informado en más del 70% de los casos, siendo las ulceraciones un evento raro<sup>4</sup>. En la mayoría de los casos, el retraso en el diagnóstico es debido a extracciones dentarias sin estudios radiológicos o al hecho de atribuir los síntomas a complicaciones de cirugías odontológicas. El examen radiológico es uno de los métodos más efectivos para detectar PIOC<sup>11</sup>, pudiendo mostrar grandes variaciones en tamaño, forma y apariencia en los bordes, pero en muchos casos puede encontrarse un gran tumor, manifestándose más

frecuentemente como lesiones osteolíticas, radiolúcidas, con bordes poco definidos.

Las características histológicas del PIOC no son patognomónicas y pueden ser indistinguibles de otros carcinomas originados de epitelio escamoso.

Existen varias clasificaciones de esta neoplasia, siendo la más reciente la elaborada por la OMS en el año 2005<sup>1</sup>. En ésta se incluyen tres subtipos: el sólido o desarrollado *de novo*, el derivado de un tumor odontogénico queratinizante y el originado del revestimiento de un quiste odontogénico (tipo residual, dentífero, odontogénico calcificante o lateral periodontal), siendo el más común el vinculado a un quiste residual.

Los diagnósticos diferenciales histopatológicos del PIOC incluyen: ameloblastoma acantomatoso, carcinoma ameloblástico, carcinoma mucoepidermoide intraóseo, ameloblastoma maligno y tumor odontogénico queratinizante<sup>12-13</sup>. Características que recuerdan al ameloblastoma, tales como los patrones alveolares y empalizadas periféricas de las células, pueden ser exhibidas en algunos PIOC, pero faltan las áreas de diferenciación ameloblástica que justificarían un diagnóstico de ameloblastoma o carcinoma ameloblástico. En relación al carcinoma mucoepidermoide, los PIOC no deben contener células productoras de mucina. Por otro lado, en el PIOC se hallan ausentes las células fantasmas y el material tipo dentina que se aprecia en los quistes calcificantes odontogénicos. Finalmente, si bien la variante maligna odontogénica calcificante puede mostrar aspecto de carcinoma escamoso, también exhibe depósito de amiloide. Un aspecto a resaltar es que en un estudio realizado por Shear<sup>14</sup> los PIOC demostraron ausencia de queratinización. Sin embargo, otros trabajos no soportan este concepto, habiéndose informado el hallazgo histológico arriba mencionado hasta en un 61.5% de los tumores. La presencia o ausencia de queratina, a diferencia del grado histológico en los PIOC, no parece estar en correlación con la supervivencia o tasa de recurrencia de la neoplasia<sup>3-4</sup>. El pronóstico es mejor cuando la neoplasia deriva de una lesión quística que cuando se origina de *novo*<sup>15</sup>.

La incidencia de metástasis ganglionares regionales es del 28%<sup>3</sup>, y la de metástasis pulmonares del 5%, siendo altos el índice de recurrencia y la tasa de mortalidad.

La estadificación es confusa, ya que se trata de un carcinoma desarrollado en el hueso. El tratamiento de elección consiste, siempre que sea posible, en la exéresis con criterios oncológicos, y adición de radio y/o quimioterapia adyuvantes en aquellos casos de tumores avanzados, de alto grado, o con márgenes quirúrgicos comprometidos<sup>4</sup>. Se requiere además cirugía reconstructiva con injerto y/o prótesis, con fines estéticos y funcionales.

El pronóstico es malo, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 36%<sup>4</sup>.

En conclusión, nuestro caso reúne las características clínicas y anátomo-patológicas consensuadas para el diagnóstico de PIOC, originado en un quiste odontogénico residual. Como se mencionó previamente, este subtipo suele tener mejor pronóstico, a pesar de lo cual, en nues-

tro paciente el desenlace fatal ocurrió en un corto período de tiempo, contrariamente a lo relatado en la literatura. La evolución desfavorable podría deberse a que la enfermedad fue diagnosticada en un estadio muy avanzado.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen la excelente tarea llevada a cabo por la técnica de laboratorio histopatológico Sra. Viviana González.

**Conflictos de interés:** No existen conflictos de interés.

## Bibliografía

1. World Health Organization Classification of Tumours; vol 9. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, eds. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.
2. González-García R, Sastre-Pérez J, Nam-Cha SH, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Naval-Gías L. Primary intraosseous carcinomas of the jaws arising within an odontogenic cyst, ameloblastoma, and *de novo*: report of new cases with reconstruction considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e29-33.
3. Zwetyenga N, Pinsolle J, Rivel J, Majoufre-Lefebvre C, Faucher A, Pinsolle V. Primary intraosseous carcinoma of the jaws. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 794-7.
4. Huang JW, Luo HY, Li Q, Li TJ. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws, clinicopathologic presentation and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1834-40.
5. Morrison R, Deeley TJ. Intra-alveolar carcinoma of the jaw: treatment by supervoltage radiotherapy. *Br J Radiol* 1964; 35: 321-6.
6. Wills RA. Pathology of Tumours. London, England: CV Mosby Co; 1948, p 310-6.
7. Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H, eds. Histological typing of odontogenic tumours, jaw cysts and allied lesions. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1971.
8. Shimoyama T, Ide F, Horie N, et al. Primary intraosseous carcinoma associated with impacted third molar of the mandible: review of the literature and report of a new case. *J Oral Sci* 2001; 43: 287-92.
9. Ide F, Mishima K, Saito I, Kusama K. Diagnostically challenging epithelial odontogenic tumors: a selective review of 7 jawbone lesions. *Head and Neck Pathol* 2009; 3: 18-26.
10. Elo JA, Slater LJ, Herford AS, Tanaka WK, King BJ, Morretta CM. Squamous cell carcinoma radiographically resembling a dentigerous cyst: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2559-62.
11. Lin YJ, Chen CH, Wang WC, Chen YK, Lin LM. Primary intraosseous carcinoma of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 2005; 34: 112-6.
12. Lo Muzio L, Mangini F, De Falco V, Pennella A, Farronato G. Primary intraosseous carcinoma of the mandible: a case report. *Oral Oncol* 2000; 36: 305-7.
13. Sabogal L, Rojas A, Vélez J. Carcinoma escamocelular intraóseo primario mandibular. Reporte de caso. *Revista Med* 2009; 17: 274-9.
14. Shear M. Primary intra-alveolar epidermoid carcinoma of the jaw. *J Pathol* 1969; 97: 645-51.
15. Centenero S, Roig A, Clapera P, et al. Carcinoma primario intraóseo y quiste odontogénico. Tres casos clínicos y revisión de la literatura. *Cirugía bucal* 2005; E61-65.