

Carcinoma intraóseo primario originado en un quiste mandibular

AUTORES/AUTHORS

Judith Murillo Cortes (1), Amaya Etayo Pérez (1),
Cristina Sebastián López (1), Raúl Martino Gorbea (1),
José M^a Rodríguez-Cortel (2).

- (1) Médico Interno Residente Cirugía Oral y Maxilofacial.
Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.
- (2) Jefe Sección Cirugía Oral y Maxilofacial. Servicio Cirugía
Oral y Maxilofacial. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

Murillo J, Etayo A, Sebastián C, Martino R, Rodríguez JM. Carcinoma intraóseo
primario originado en un quiste mandibular.
Medicina Oral 2002; 7: 370-4
© Medicina Oral. B-96689336
ISSN 1137-2834.

RESUMEN

El carcinoma intraóseo primario de la mandíbula es un tumor poco común, aunque no es tan raro como se cree. Teóricamente pueden originarse *de novo*, presumiblemente de restos odontogénicos, o bien, surgir de la transformación maligna del revestimiento de un quiste o un tumor odontogénico. El diagnóstico es difícil, basándose principalmente en el estudio radiológico y en el anatomopatológico. Su pronóstico es favorable, especialmente cuando el origen es un quiste odontogénico. Es un tumor localmente agresivo que metastatiza en los ganglios regionales.

Presentamos el caso de un paciente de 70 años de edad con un carcinoma intraóseo primario escamoso de la mandíbula desarrollado en un quiste odontogénico.

Palabras clave: carcinoma intraóseo primario, carcinoma odontogénico, quiste odontogénico.

INTRODUCCIÓN

Los maxilares son los únicos huesos que tienen en su interior tejidos epiteliales por lo que pueden desarrollar tumores de estirpe conjuntiva siendo o no osteoformadores.

El carcinoma intraóseo primario (PIOC) es una lesión muy rara, definida como el carcinoma escamoso que se desarrolla en la mandíbula (1), no teniendo conexión inicial con la mucosa oral, la piel adyacente o la mucosa nasal o antral (2),

y presumiblemente desarrollado de residuos del epitelio odontogénico derivados embriológicamente de la lámina dental (restos de Malassez) (1, 3).

La clasificación de esta entidad ha sufrido diversas modificaciones desde 1913 cuando Loos (4) describió el primer caso de carcinoma epidermoide central y Wills en 1948 lo denominó carcinoma epidermoide intra-alveolar. Shear modificó el nombre a carcinoma epidermoide intra-alveolar primario y finalmente Pindborg en 1971 le acuñó el término de carcinoma intraóseo primario (PIOC) (5). La clasificación que se utiliza en este momento es la modificada por Waldron y Mustoe (3):

TIPO 1: PIOC derivado de un quiste odontogénico.

TIPO 2A: ameloblastoma maligno.

TIPO 2B: carcinoma ameloblástico *de novo*, derivado de un ameloblastoma o de un quiste odontogénico.

TIPO 3: PIOC desarrollado *de novo*:

a.- tipo queratinizante.

b.- tipo no-queratinizante.

TIPO 4: carcinoma mucoepidermoide intraóseo central.

Presentamos el caso de un carcinoma intraóseo primario originado en un quiste mandibular, con el propósito de realizar una revisión de la literatura y discutir sobre el origen de este tipo de tumores.

CASO CLÍNICO

Paciente de 70 años de edad remitido por su dentista con la sospecha diagnóstica de quiste mandibular residual, al encontrar en una exploración radiológica de rutina una lesión radiolúcida localizada en el cuerpo mandibular izquierdo (Fig. 1). Como antecedentes personales destacaban una cardiopatía isquémica y una herniorrafia inguinal bilateral. El examen clínico y radiológico nos hicieron a primera vista confirmar ese diagnóstico, la zona afecta era desdentada con una mucosa oral totalmente normal, sin fístulas ni ulceraciones y no se objetivaban adenopatías palpables sospechosas (Fig. 2). La radiografía mostraba una lesión radiolúcida y perfectamente delimitada, únicamente se observaba como detalle anómalo un desplazamiento del conducto dentario inferior por lo que se procedió a una cistectomía.

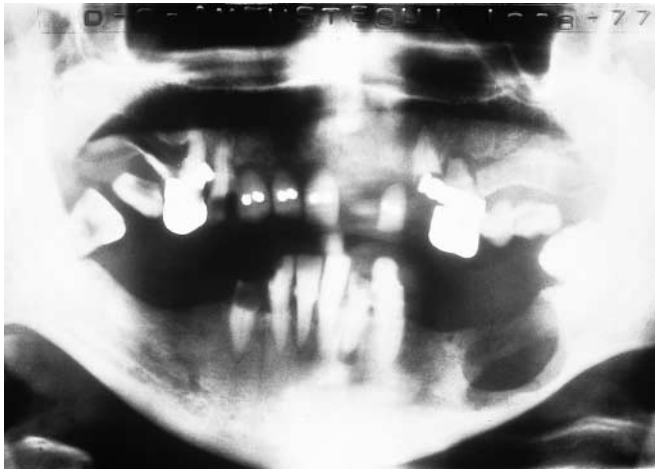
Sin embargo, el estudio anatomopatológico de la cápsula quística, que presentaba un aspecto normal, dio como resultado el de carcinoma originado en un quiste mandibular.

Histológicamente el revestimiento interno presentaba un epitelio plano estratificado, con neta transición hacia zonas de carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, constituido por nidos y cordones de células epiteliales malignas, de citoplasma amplio, formas poliédricas, con núcleos redondos u ovoides, algunos vesiculosos, con nucleolos prominentes y figuras mitóticas. La tumoración infiltraba ampliamente el tejido óseo y se extendía hasta el límite con el tejido muscular estriado circundante, al que llegaba a afectar en algunas zonas (Fig. 3).

Se procedió a reintervención, con una amplia extirpación quirúrgica de la mandíbula que comprendía una hemimandibulectomía junto a un vaciamiento ganglionar cervical

Recibido: 21/10/01. Aceptado: 24/03/02.

Received: 21/10/01. Accepted: 24/03/02.

**Fig. 1.**

Ortopantomografía inicial mostrando una imagen radiolúcida clara y bien delimitada, únicamente se observa un desplazamiento del conducto dentario inferior como signo sospechoso.

Initial orthopantomography showing a clear, well-defined, radiolucent image. The only cause for suspicion being the observable displacement of the inferior dental canal.

suprahioideo homolateral en el cual todos los ganglios extirpados fueron negativos (Fig. 4).

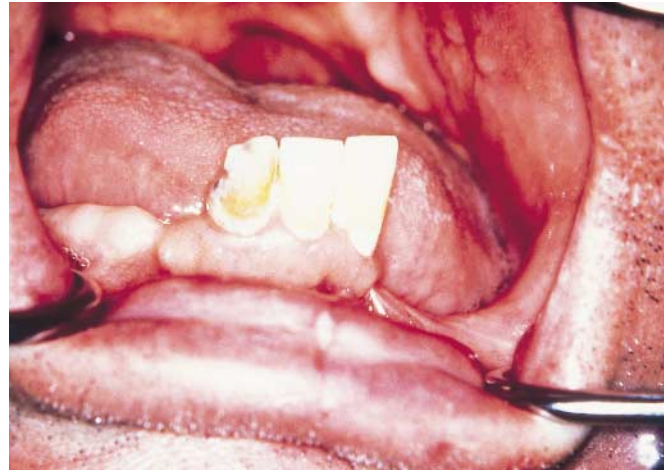
El paciente lleva actualmente 5 años de seguimiento en los que no se han detectado recidivas, ni metástasis regionales ni a distancia, estando pendiente del alta por nuestro servicio.

DISCUSIÓN

El carcinoma intraóseo primario (PIOC) es una neoplasia poco común, con un diagnóstico definitivo muy difícil porque la lesión debe diferenciarse de tumores que han metastatizado en la mandíbula (carcinomas originados en pulmón, tiroides, riñón o hígado), de carcinomas alveolares que invaden el hueso desde la superficie y de los tumores de seno maxilar (1).

A primera vista estas lesiones pueden ser diagnosticadas como quistes residuales odontogénicos debido a la falta inicial de lesiones intraorales y a la aparición tardía de metástasis, pero son tumores de gran malignidad y gran agresividad. Los signos y síntomas asociados con mayor frecuencia son el dolor y la hinchazón, a pesar de no ser signos extremadamente útiles en el diagnóstico diferencial, deben tenerse en cuenta porque su persistencia es un signo de tumor maligno óseo. La falta de úlceras mucosas en el PIOC es uno de los aspectos más característicos para el diagnóstico diferencial con el carcinoma escamoso superficial originado en otras partes de la cavidad oral.

Las metástasis en los ganglios linfáticos y la diseminación hematogena son a menudo acontecimientos tardíos, aunque la invasión ósea y de tejidos blandos esté bastante avanzada. Las metástasis ganglionares no ocurren mientras no aparezca la lesión mucosa (las lesiones verdaderamente linfófilas son las mucosas). En el maxilar superior asientan en cavidades cerra-

**Fig. 2.**

El examen clínico señala una mucosa totalmente normal sin fístula ni ulceraciones.

Clinical examination reveals a completely normal mucous membrane without fistula or ulceration.

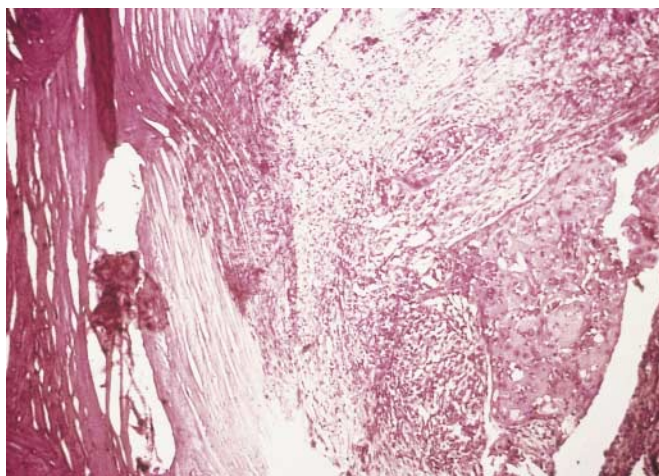
das, por eso las metástasis son tardías. La recurrencia local se encuentra en algunos pacientes que no se sometieron a una resección primaria radical (4).

El estudio radiológico es uno de los medios más efectivos en detectar este tipo de tumores, no obstante muestra una gran variedad de formas y tamaños. El PIOC que crece lentamente muestra bordes bien definidos, mientras que los PIOC que crecen rápidamente muestran bordes mal definidos e irregulares (1). A pesar de esta variedad, existe una serie de signos que nos harán sospechar en este tumor la falta de una clara delimitación de la lesión, el repentino aumento de tamaño detectado en radiografías sucesivas y el gran desplazamiento del conducto dentario inferior.

La mayoría de PIOC, como el caso clínico que presentamos, parecen surgir del revestimiento epitelial de un quiste odontogénico previo, se estima que la incidencia es de un 1-2% de todos los cánceres orales (2, 6) y se localizan predominantemente en mandíbula posterior.

Se considera que los quistes primordiales (queratoquistes odontogénicos) tienen un potencial biológico más agresivo que otros tipos de quistes odontogénicos porque tienen un revestimiento característico con una capa de queratina en su superficie (7).

Browne y Gough sugirieron que la metaplasia de queratina, seguido de hiperplasia epitelial y del desarrollo de displasia epitelial en el revestimiento quístico, son sucesos significativos en el desarrollo de un carcinoma de un quiste dental (8). No existe evidencia de que los queratoquistes estén más asociados con los cambios malignos que otros tipos de quistes, sin embargo los hallazgos clínicos, radiológicos y anatómopatológicos apoyan el diagnóstico de PIOC procedente de un quiste. El único criterio que prueba que el carcinoma se ha desarrollado de un queratoquiste es la demostración de una

**Fig. 3.**

Imágenes microscópicas. A la izquierda se observa hueso normal, en el centro hueso destruido y luego los cordones de células epiteliales malignas

Microscopic images. On the left, normal bone. In the middle, destroyed bone. On the right, the cords of malignant epithelial cells.

transición directa del epitelio queratinizado benigno a un carcinoma invasivo (2, 9).

El pronóstico del PIOC es sorprendentemente bueno (10) siendo más favorable si proviene de un quiste odontogénico que si se origina *de novo* (4).

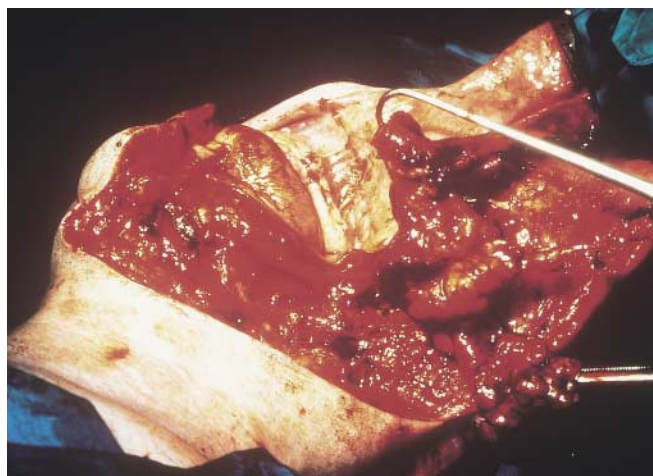
El PIOC originado de un ameloblastoma es extremadamente raro. El ameloblastoma se caracteriza por presentar cierto grado de variación histológica y manifestaciones clínicas variables, sin embargo se clasifica como un tumor benigno, incluso cuando presenta diseminación (7). Su transformación maligna puede ser hacia ameloblastoma maligno o a carcinoma ameloblástico (11) (PIOC tipo 2).

El ameloblastoma maligno, PIOC tipo 2A, es una neoplasia metastatizante pero con características histológicas benignas, típicas del ameloblastoma, tanto en las lesiones primarias como secundarias. En un 75% las metástasis son pulmonares y en un 15% en ganglios cervicales.

El carcinoma ameloblástico, PIOC tipo 2B, es una neoplasia que demuestra la evidencia histológica de la transformación maligna del componente epitelial tipo ameloblastoma del tumor primario. La transformación escamosa maligna no acostumbra a ser completa. Su origen puede ser *de novo*, de remanentes de la lámina dental o de quistes odontogénicos (12).

Las lesiones metastásicas no suelen parecerse a los tumores primarios sino más bien, a un carcinoma epidermoide bien diferenciado. Se pueden localizar centralmente en la mandíbula o periféricamente en los alrededores de la mucosa, se encuentran con mayor frecuencia en la mandíbula que en el maxilar superior.

El curso clínico es muy agresivo con destrucción local extensa, extendiéndose incluso al tejido blando adyacente.

**Fig. 4.**

Fotografía de la resección. Amplia extirpación quirúrgica (hemimandibulectomía) y vaciamiento ganglionar.

Photograph of the resection. Large-scale surgical extirpation (hemimandibulectomy) and removal of the nodes.

Radiológicamente este tumor presenta una radiolucidez mal definida, aunque Corio *et al.* en 1987 señalaron la aparición de radiopacidades ocasionales en sus estudios (3).

Es difícil nombrar diferencias histológicas importantes entre el carcinoma intraóseo primario (derivado de un quiste odontogénico o *de novo*) y el carcinoma ameloblástico. Es posible que el PIOC represente una forma menos diferenciada, normalmente no queratinizada, que el carcinoma ameloblástico pero ambas lesiones provienen básicamente de remanentes epiteliales odontogénicos.

En las últimas clasificaciones del PIOC se ha añadido otro tipo de tumor, el carcinoma mucoepidermoide central. No se ha determinado si estos tumores se desarrollan en la pared de un quiste o tumor previo, o bien de restos epiteliales (1), pero se sabe que sus glándulas salivares y mucosas han sufrido una transformación maligna (4). El tratamiento más recomendable en este tipo de tumores es el quirúrgico, comprendiendo una amplia extirpación quirúrgica y un vaciamiento ganglionar cervical.

Nuestro paciente es un ejemplo común de paciente diagnosticado en un primer momento según la exploración clínica y radiológica de quiste maxilar, pero que el examen anatomopatológico definitivo nos indica un resultado maligno.

El propósito de nuestro artículo es señalar y documentar que la presencia de este tipo de neoplasias nos obliga a realizar un examen anatomopatológico de todas las lesiones quísticas que se presentan en los maxilares.

Debido a la falta inicial de lesiones intraorales y la aparición de metástasis tardías, estas lesiones son de difícil diagnóstico clínico. El diagnóstico de sospecha se basará principalmente en el estudio radiológico y el diagnóstico definitivo con el estudio anatomopatológico.

Primary intraosseous carcinoma arising in a mandibular cyst

SUMMARY

Although primary intraosseous carcinoma of the mandible is an uncommon lesion, they may not be as rare as generally believed. These tumours may, in theory, arise *de novo* from odontogenic remnants or from the malignant transformation of the lining of odontogenic cysts or tumours. Diagnosis based on histology and radiology is difficult. The prognosis is more favorable when PIOC's arise from odontogenic cysts. These tumors are locally aggressive and metastasize to regional nodes.

The case study of a 70 year-old man with a primary intraosseous squamous carcinoma arising from a mandibular cyst is given.

Keywords: primary intraosseous carcinoma, odontogenic carcinoma, odontogenic cyst.

INTRODUCTION

Maxillary bones are the only bones which contain epithelial tissues and which are capable, therefore, of developing connective tissue tumors, be they bone-forming or otherwise.

Primary intraosseous carcinoma (PIOC) is an uncommon lesion defined as the squamous carcinoma which develops in the mandible (1) without any initial connection with the oral mucous membrane, adjoining skin or nasal or antral mucous membranes (2), and which presumably develops from the residue of odontogenic epithelium deriving embryologically from the dental ledge (Malassez' remnants) (1, 3).

The classification of this phenomena has undergone a wide range of modifications since Loos (4) described the first case of central epidermoid carcinoma in 1913 and Wills re-named it intra-alveolar epidermoid carcinoma in 1948. Shear changed the name to primary intra-alveolar epidermoid carcinoma, before Pindborg finally coined the term primary intraosseous carcinoma (PIOC) in 1971 (5). The classification currently used is the one modified by Waldron and Mustoe (3):

TYPE 1: PIOC ex odontogenic cyst.

TYPE 2A: malignant ameloblastoma.

TYPE 2B: ameloblastic carcinoma (*de novo*, ex ameloblastoma or ex odontogenic cyst).

TYPE 3: PIOC developed *de novo*:

a. - keratinising type.

b. - non-keratinising type.

TYPE 4: central intraosseous mucoepidermoid carcinoma.

The following case study of a primary intraosseous carcinoma arising in a mandibular cyst aims to provide the basis for a review of the literature available and a discussion of the origin of tumours of this kind.

CLINICAL CASE

A 70-year-old patient is referred by his dentist who suspects a diagnosis of residual mandibular cyst upon finding a radiolucent lesion in the left-hand mandibular body when performing a routine radiological examination (Fig. 1). The patient's clinical background features ischemic cardiopathy and a bilateral inguinal herniorrhaphy. At first, the clinical and radiological examinations performed seem to confirm the initial diagnosis; the affected area is toothless and presents a comple-

tely normal oral mucous membrane without fistulas or ulceration and no suspicious palpable adenopathies are observed (Fig. 2). Radiography shows a perfectly defined, radiolucent lesion and the only anomaly observed is a displacement of the inferior dental canal, a cystectomy being performed as a result.

However, the anatomicopathological study of the cystic capsule, which appears normal, gives a result of carcinoma arising in a mandibular cyst.

Histologically, the internal lining reveals a stratified flat epithelium with net transition towards areas of reasonably differentiated epidermoid carcinoma consisting of nests and cords of malignant epithelial cells with wide cytoplasm, polyhedral shapes, round or oval nuclei, a few vesiculose nuclei, with prominent nucleoli and mitotic figures. The tumour broadly infiltrates the bone tissue and spreads to the border with surrounding tight muscle tissue, which it affects in a few areas (Fig. 3).

Reintervention is performed in the form of a large-scale surgical extirpation of the mandible which comprises a hemimandibulectomy together with the removal of the homolateral suprahyoid cervical lymph nodes. The nodes extirpated showed negative (Fig. 4).

The patient has now undergone 5 years of follow-up and no relapse or regional or remote metastasis has been detected. He is currently awaiting discharge from the Service.

DISCUSSION

Primary intraosseous carcinoma (PIOC) is a rare neoplasia which is very difficult to diagnose, it being necessary to distinguish the lesion from: tumours which have metastasized in the mandible (carcinomas originating from the lungs, thyroids, kidney or liver), alveolar carcinomas which invade the bone from the surface, and maxillary sinus tumours (1).

At first, the initial lack of intraoral lesions and the late appearance of metastasis may lead to a diagnosis of residual odontogenic cysts. These tumors are, however, extremely malignant and highly aggressive. Despite being of little use when it comes to differential diagnosis, the most-commonly associated signs and symptoms, pain and swelling, should be taken into consideration as persistence may be a sign of malignant osseous tumour. The absence of mucosal ulcers is one of the main characteristics for a diagnosis which differentiates cases of PIOC from superficial squamous carcinoma arising in other parts of the oral cavity.

Metastasis in the lymph nodes and hematogenous dissemination take time to occur even when the invasion of the bone and soft tissue is quite advanced. Ganglionic metastasis does not occur until mucosal lesions appear (the truly lymphophile lesions being the mucosal lesions). Metastasis are slow because they settle in closed cavities in the upper maxillae. Local recurrence has been observed in some patients who have not been subjected to radical primary resection (4).

Although a wide range of shapes and sizes are revealed, a radiological study is one of the most effective ways of detecting tumors of this kind. Slow-growing PIOC's show clearly defined edges while faster-growing PIOC's have vaguer, more irregular edges (1). Despite this variety of guises, there does exist a set of signs that ought to lead us to suspect the existence of a tumor of this kind: the absence of a clear definition of the lesion, the sudden growth in size detected over successive radiographs and significant displacement of the inferior dental canal.

As in the clinical case described in this article, most PIOC's would seem to arise from the epithelial lining of an earlier odontogenic cyst. Incidence is estimated as 1-2% of all oral cancers (2, 6), the rear mandible being the predominant location.

Primordial cysts (odontogenic keratocysts) are regarded as more aggressive than other kinds of odontogenic cysts in terms of biological

potential because they possess a characteristic lining with a layer of keratin on the surface (7).

Browne and Gough suggest that the metaplasia of keratin followed by epithelial hyperplasia and the development of epithelial dysplasia in the cystic lining are significant events in the development of a carcinoma of a dental cyst (8). There is no evidence to support a greater association of malignant changes with keratocysts than with other types of cysts. Clinical, radiological and pathological findings do, however, support the diagnosis of PIOC arising from a cyst. The only criterion that goes to prove that the carcinoma has developed from a keratocyst is the direct transition observed from benign keratinized epithelium to invasive carcinoma (2, 9).

The prognosis of PIOC is surprisingly good (10), being more favorable when they originate from odontogenic cysts than when they originate *de novo* (4).

PIOCs arising from ameloblastomas are extremely rare. Ameloblastomas are characterized by a certain degree of histological variation and variable clinical manifestations. They are, however, classified as benign tumors even when they go together with dissemination (7). Their malignant transformation may lead to malignant ameloblastomas or ameloblastic carcinomas (11) (PIOC type 2).

Although malignant ameloblastomas, PIOC type 2A, are metastasizing neoplasias, they have benign histological characteristics, typical of ameloblastomas, in both primary and secondary lesions. 75% of the metastasis are in the lungs and 15% in the cervical nodes.

Ameloblastic carcinomas, PIOC type 2B, are neoplasias which histologically demonstrate the malignant transformation of the ameloblastoma-type epithelial component in primary tumours. Malignant squamous transformation is not normally completed. The origin may be *de novo*, from rests of the dental ledge or from odontogenic cysts (12).

The metastatic lesions involved do not usually resemble the primary tumours in any way, but rather tend to resemble well differentiated epidermoid carcinomas. They are usually located centrally in the mandible or peripherally around the mucous membrane, more commonly in the mandible than in the maxilla.

Clinical evolution is extremely aggressive and involves extensive local destruction which may even spread to the adjoining soft tissue. Radiologically, this tumour presents ill-defined radiolucency, although

Corio *et al.* did note the appearance of radiopacities in their studies in 1987 (3).

It is by no means easy to identify significant histological differences between primary intraosseous carcinomas (*ex odontogenic cysts or de novo*) and ameloblastic carcinomas. PIOC could be said to represent a normally non-keratinized form that is less defined than ameloblastic carcinomas, but both lesions basically derive from odontogenic epithelial remnants.

More recent classifications of PIOC have included a further type of tumor: central mucoepidermoid carcinomas. While it has not yet been established whether these tumors develop in the walls of cysts or previous tumors, or whether they originate from epithelial remnants (1), it is known that the salivary glands and mucous membranes undergo a malignant transformation (4). Recommended treatment for this type of tumour involves surgery including large-scale surgical extirpation and the removal of the cervical nodes.

The patient described in this article is a typical case; a patient first diagnosed during clinical and radiological examination as having a maxillary cyst, but who gave a malignant result in the definitive anatomicopathological examination.

The aim of the present article is to highlight and support the need for the anatomicopathological examination of all cystic lesions in the maxillae when neoplasia of this type are discovered.

Due to the initial lack of intraoral lesions and the late appearance of metastasis, the clinical diagnosis of these lesions is very difficult. Suspected diagnosis is mainly based on radiological study, while definitive diagnosis normally comes as a result of the anatomicopathological study performed.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Judith Murillo Cortés
Servicio Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Virgen del Camino
C/ Irunlarrea nº 5
31008-Pamplona. Navarra
Tfno.: 948 42 94 77

BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

1. Suei Y, Tanimoto K, Taguchi A, Wada T. Primary intraosseous carcinoma: review of the literature and diagnostic criteria. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 580-3.
2. Minic AJ. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 163-5.
3. Bruce RA, Jackson IT. Ameloblastic carcinoma: report of an aggressive case and review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 1991; 19: 267-71.
4. Müller S, Waldron CA. Primary intraosseous squamous carcinoma: report of two cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20: 362-5.
5. Thomas G, Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Francis A, Somanathan T *et al.* Primary intraosseous carcinoma of the jaw: pooled analysis of world literature and report of two new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 349-55.
6. Stoelinga PJW, Brankharst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cyst of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg* 1988; 16: 185-95.
7. Waldron CA, El-Mofty SK. A histopathologic study of 116 ameloblastomas with special reference to the desmoplastic variant. *Oral Surg* 1987; 63: 441-51.
8. Browne RM, Gough NG. Malignant change in the epithelial lining of odontogenic cyst. *Cancer* 1972; 29: 1199-207.
9. Voorsmit RACA. The incredible keratocyst. The Netherlands: Las B.V. Naarden; 1984. p. 233-45.
10. Waldron CA, Mustoe TA. Primary intraosseous carcinoma of the mandible with probable origin in an odontogenic cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 716-24.
11. Ueta E, Yoneda K, Ohno A, Osaki T. Intraosseous carcinoma arising from mandibular ameloblastoma with progressive invasion and pulmonary metastasis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 370-2.
12. McClatchey KD, Sullivan MJ, Paugh DR. Peripheral ameloblastic carcinoma: a case report of a rare neoplasm. *J Otolaryng.* 1989; 18: 109-11.