

14



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**“CÁNCER BUCAL EN
PACIENTE GERIÁTRICO”**

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
C I R U J A N A D E N T I S T A
P R E S E N T A N :
MIRIAM ALCÁNTARA CHAVARRÍA
VERÓNICA CALDERÓN CASTILLO

DIRECTOR: C.D. Rolando de Jesús Buneder.

Voto
[Firma]



291983

MÉXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Como una muestra de mi eterno agradecimiento, dedico este trabajo a quienes de una forma u otra me apoyaron para realizar esta meta.

A Dios por prestarme vida, y porque en los momentos más difíciles me diste fe y confianza para poder superarlos.

A Mis padres Mateo y Ma Concepción por el gran esfuerzo que realizan para que todos sus hijos tengamos la oportunidad de estar bien preparados. Muy en especial por haberme dado la vida, por apoyarme en los momentos de angustia y desesperación, y por el hecho de no escatimar recursos para lograr la culminación de éste mi objetivo.

A Mis hermanos: David, Rosalba, Marisol, Juan, Yazmín por el apoyo, comprensión y ejemplo de superación que en ustedes he logrado encontrar, esperando que este trabajo sirva de aliciente para que ustedes, las personas que más quiero logren la meta que se han propuesto.

A Mi tía Lupe por el gran amor inmensurable que me has demostrado, por los momentos de desvelos y aflicción que pasaste a mi lado, siendo tú una parte muy importante en está mi formación profesional y personal.

A Mis grandes amigos Marisela y Rodrigo por su gran amistad incondicional y muy en especial a ti Vero por ser parte importante de mi mundo, así como el hecho de haber depositado tú confianza en mí.

Al C.D. Rolando de Jesús Buneder por su dedicación y esfuerzo depositados en esté proyecto.

MIRIAM



AGRADECIMIENTOS:

A Mis Padres:

"Jorge Y Herminia":

Les dedico este trabajo como símbolo del esfuerzo y del empeño que tuve para terminar esta carrera, porque, con su apoyo y amor, se pudo realizar.

Gracias por estar siempre a mi lado, en las buenas y en las malas, ayudándome a saltar los obstáculos que se presentaron para seguir adelante, por lo que les digo con todo mi corazón:

"Los Amo"

A Mi Abuelita Enriqueta:

Le dedico este mi trabajo en reconocimiento del gran apoyo, cariño y experiencia que siempre me brindaste.

"Te Quiero Mucho"

Norma y Alejandro:

Agradeciéndoles, su gran apoyo, cariño y sus consejos que recibí de ustedes.

A Mi Sobrino Juan Carlos:

Como motivación, para que sigas adelante en tus estudios.

"Los Quiero y los Admiro Mucho".

Al C.D. Rolando de Jesús Bunerder :

Por su gran apoyo y su amistad que me ha ofrecido desde que lo conocí, y así poder realizar esta tesina:

Mi Gran Admiración y Respeto.

A Mis Amigos y Compañeros:

Por haber compartido con ustedes muchos momentos de alegría y momentos difíciles, que se pudieron superar y disfrutar, así como su cariño y apoyo, permitiendo la solidez de esta nuestra amistad. Y en especial a mi amiga Miriam, que desde hace 7 años me ha brindado su amistad, su cariño, su comprensión y su gran apoyo.

"Te Quiero Mucho".

VERÓNICA



ÍNDICE

Introducción.....	1
Capítulo I: Generalidades del Cáncer Bucal.....	4
1.1 Antecedentes.....	4
1.1.1 Prehistoria.....	4
1.1.2 Egipto.....	4
1.1.3 Grecia.....	4
1.1.4 Edad Media.....	5
1.1.5 El Renacimiento.....	5
1.1.6 La Ilustración.....	5
1.1.7 Época Contemporánea.....	6
1.2 Conceptos.....	8
1.2.1 Concepto de Cáncer Bucal.....	8
1.2.2 Concepto de Neoplasia.....	8
1.2.3 Concepto de Tumor.....	9
1.3 Epidemiología del Cáncer Bucal.....	10
1.4 Principales Lesiones Precancerígenas.....	12
1.4.1 Leucoplasia.....	12
1.4.2 Eritroplasia.....	14
1.4.3 Otras lesiones.....	15
Capítulo II. Factores Etiológicos del Cáncer Bucal.....	18
2.1. Tabaco.....	18
2.2. Alcohol.....	20
2.3. Genéticos.....	21
2.4. Traumatismos.....	22
2.5. Inmunológicos.....	23
2.6. Hormonales.....	24
2.7. Dieta.....	25



2.8. Hábitos.....	26
2.9. Virus.....	27
Capítulo III. Historia Natural del Cáncer Bucal.....	28
3.1. Biología del Cáncer Bucal.....	29
3.2. Inmunología del Cáncer Bucal.....	46
Capítulo IV. Tipos de Cáncer Bucal en el Paciente Geriátrico.....	58
4.1. Carcinoma Espinocelular.....	58
4.1.1. Etiología.....	58
4.1.2. Epidemiología.....	59
4.1.3. Características Clínicas.....	59
4.1.4. Histopatología.....	60
4.1.5. Tratamiento.....	61
4.2. Carcinoma de Células Basales.....	61
4.2.1. Etiología.....	61
4.2.2. Epidemiología.....	62
4.2.3. Características Clínicas.....	62
4.2.4. Histopatología.....	63
4.2.5. Tratamiento.....	63
4.3. Carcinoma de Lengua.....	63
4.3.1. Etiología.....	63
4.3.2. Epidemiología.....	63
4.3.3. Características Clínicas.....	64
4.3.4. Histopatología.....	65
4.3.5. Tratamiento.....	65
4.4. Carcinoma Intraóseo.....	65
4.4.1. Etiología.....	65
4.4.2. Epidemiología.....	66
4.4.3. Características Clínicas.....	66
4.4.4. Histopatología.....	67



4.4.5. Tratamiento.....	67
4.5. Carcinoma de Glándulas Salivales.....	67
4.5.1. C. G. S. Mucoepidermoide.....	68
4.5.2. C. G. S. Adenocarcinoma.....	70
4.5.3. C. De Células Acinares.....	72
Capitulo V. Tratamientos en el Cáncer Bucal.....	74
5.1. Cirugía.....	76
5.2. Radioterapia.....	80
5.3. Quimioterapia.....	84
5.4. Inmunoterapia.....	98
5.5 Otros.....	101
5.6. Consecuencias de los tratamientos.....	105
Conclusiones.....	114
Glosario.....	119
Bibliografía.....	121



INTRODUCCIÓN

El Cáncer se encuentra dentro de las tres enfermedades de mayor prevalencia en el mundo y constituye un grave problema de salud pública, donde el cáncer combinado de los labios, boca y faringe ocupa el cuarto lugar entre las patologías malignas más comunes.

Las neoplasias malignas de Cabeza y Cuello incluyen las originadas en la vía respiratoria-digestiva alta, los senos paranasales, las glándulas salivales mayores y menores, así como aquellos tumores de la piel, tejidos blandos, óseos y de estructuras neurovasculares de esta región, sin olvidar los tumores del espacio parafaríngeo, y las glándulas de tiroides y paratiroides.

La detección clínica temprana de un cáncer bucal depende de que el paciente sea examinado a tiempo y de que en esa exploración la neoplasia sea certeramente diagnosticada, mediante un examen clínico y en ocasiones un examen general por aparatos y sistemas, la cual nos permita aplicar un tratamiento adecuado y así la posibilidad de elevar la calidad de vida.

La ocurrencia y el comportamiento de los tumores malignos varían significativamente entre los distintos grupos de edad y género. No obstante, se puede considerar mientras mayor sea el individuo, mayor será su probabilidad de desarrollar cáncer.

En México, como en otros países, los cambios en los estilos de vida y la urbanización de diferentes regiones han transformado los patrones de morbilidad y mortalidad de la población; en 1999 se notificaron 748 casos de Cáncer en labio, cavidad bucal y faringe, de los cuales 420 representan a los grupos de más de 65 años, en la cual 279 casos se presentaron en hombres y 141 casos en mujeres. Las neoplasias en la boca alcanzan magnitudes importantes y su prevención primaria consisten realmente en evitar el inicio



del proceso cancerígeno en las células y aumentar así la posibilidad de cura; lo cual solo puede lograrse cuando se identifican una o varias de las causas desencadenantes, se acepta la participación de una serie de factores dependientes del huésped, del ambiente y de agentes causales cancerígenos de naturaleza química, física y biológica, estos factores son característicos o atributos inherentes a cada persona, que le confieren un grado variable de susceptibilidad para contraer la enfermedad y se conocen como factores de riesgo.

Entre los factores de riesgo de las lesiones malignas y premalignas de la cavidad bucal están:

1. - Biológicas:

*Alteraciones genéticas adquiridas o heredadas.

*Dieta inadecuada, particularmente cuando carece de vitaminas, antioxidantes como las que tienen las frutas y verduras.

*Infecciones vírales causadas por agentes como el virus de Epstein-Barr, el virus del papiloma humano, así como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

2. - Mecánicas:

*Traumatismos causados por prótesis inadecuadas, caries, traumatismos oclusales.

3. - De conducta:

*El uso del tabaco en cualquier forma (fumado, sin humo o como componente de masticar betel).

*Gran ingestión de alcohol en cualquier forma.

El tratamiento de los cánceres de la cabeza y del cuello requieren una detallada valoración de la extensión de la enfermedad y un enfoque multidisciplinario. Las posibilidades terapéuticas son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, y la inmunoterapia.



La decisión sobre el tratamiento adecuado se toma teniendo en cuenta factores tales como la localización, la histología, el tamaño, la profundidad de la lesión, el estadio de la enfermedad, el tratamiento previo y la necesidad de cirugía reconstructiva.

El Cáncer Oral es una enfermedad mortal y desfigurante; por lo que el Cirujano Dentista tiene el deber de conocer las características clínicas en sus diferentes etapas evolutivas, practicar un diagnóstico diferencial y utilizar los métodos de diagnóstico para confirmar o descartar la presencia de esta enfermedad que atañe a nuestra población geriátrica, en la mayoría de los casos.



CAPÍTULO I

GENERALIDADES DEL CÁNCER BUCAL

1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El interés por el Cáncer ha aumentado en el último siglo debido al control relativo de las enfermedades infecciosas a las mejoras sanitarias, a la vacunación y al uso de antibióticos. No obstante, el Cáncer en sí, no es una enfermedad nueva; por lo que esta enfermedad ha acompañado siempre al hombre, por lo menos, parece tan antiguo como éste:

PREHISTORIA: Se ha encontrado lesiones tumorales en huesos del *Pithecanthropus erectus* y mucho antes de la aparición del *Homo Sapiens* fue comprobada la existencia de estas lesiones en los huesos de los dinosaurios.

EGIPTO: Se hallaron tumores malignos en momias que datan del año 3400 a. C., calificados como osteosarcomas.

El Papiro de Edwin-Smith, que data del antiguo Imperio egipcio, con una probable antigüedad mayor de 1600 a.C., que consiste en una colección de 48 historias clínicas, en la cual se tiene una dedicada al Cáncer de mama.

GRECIA: La palabra Cáncer, se remonta a la antigua Grecia, se da la paternidad de este término a Hipócrates (460 a. C.), quien bautizó esta enfermedad como Cáncer en alusión al aspecto como se propaga, semejando a la patas del cangrejo.

El término viene del griego *Karkino* que significa Cáncer, y luego se le añadieron el sufijo *oma*, que significa tumor y se creó la palabra carcinoma, (*karkinoma*).

En todo caso, se le atribuye, además, a Hipócrates, haber dado origen a una teoría humoral del Cáncer, ésta señalaba que, cuando existía en la sangre un humor podía aparecer un tumor benigno o maligno, dependiendo



de la cantidad existente de ese humor (bilis negra), que se producía en el bazo y el estómago, pero no en el hígado. En los escritos hipocráticos, ya se reconocía el Cáncer de pecho, de útero, del estómago y de la piel.

Casi 600 años después, Galeno distinguió 3 tipos de tumores: "tumor según la naturaleza", que incluían todas las tumefacciones fisiológicas normales como el normal aumento del pecho, con la madurez femenina; "tumores que superan la naturaleza", que incluían el proceso productivo tras una lesión, como la proliferación ósea producida durante la recuperación de una fractura; y "tumores contrarios a la naturaleza" que incluían lo que hoy se definen como crecimientos neoplásicos así como muchas lesiones inflamatorias.

EDAD MEDIA: Las ideas de Hipócrates y Galeno predominaron durante esta época, y no fue sino hasta la llegada del Renacimiento, en donde se empezaron a discrepar.

EL RENACIMIENTO: Ramazzini propuso que la elevada aparición del Cáncer de mama entre monjas era debido al celibato, una observación que se ha superado con el paso del tiempo. Rigoni-Stern confirmó posteriormente esta observación en un artículo publicado en 1842.

En 1775, el doctor Sir Percibal Pott, señaló la asociación que existía entre el cáncer del escroto y la presencia del polvo del carbón en la ropa y la piel de los deshollinadores, al parecer provocado por la permanencia del polvo de carbón entre los pliegues del escroto. Con esto se reconoció, nada menos, la asociación causa-efecto de una sustancia capaz de provocar esta enfermedad. Fue a partir de ahí cuando se inició la búsqueda de agentes causantes del Cáncer o de las diferentes formas del mismo, estableciéndose así el conocimiento de la carcinogénesis química.

LA ILUSTRACIÓN: En el año de 1870 y 1880, se propusieron 2 hipótesis sobre la patogenia del Cáncer.



Una propongía que las células normales se transformaban en células cancerosas y otra asumía que éstas células cancerosas existen ya durante la vida embrionaria, pero, no se expresan hasta fases posteriores de la existencia del organismo; ambas están en la actualidad en cierto modo cobrando vigencia.

Rodolf Virchow, famoso patólogo alemán, formuló, por entonces, las bases de la patología celular, señalando que toda célula proviene de una célula anterior, *Amnis cellula e cellula*. Y Julios Cohnhein (1839-1884), alumno de Virchow, propuso, en 1877, la teoría del residuo embrionario sobre el Cáncer. Señalaba en ella que los restos embrionarios de células indiferenciadas persisten como tales en el organismo de una persona, esperando el impulso que ha de surgir y permitir así manifestar su capacidad ilimitada de proliferar o de crecer.

Johannes Muller, considerado el fundador de la medicina científica en Alemania (1801-1858), había hecho la observación microscópica de que los tumores estaban compuestos de células desorganizadas y anormales. Por otro lado, Henri Francois Le Dran, quien trabajaba en París como cirujano, reconoció que el Cáncer podía diseminarse a los nódulos linfáticos locales y de ahí pasar a la circulación general.

Wilhein Waldeyer, anatomista alemán a fines de 1800, demostró que las metástasis del Cáncer era el resultado de émbolos celulares y que las células se infiltraban desde el tumor a la sangre y los vasos linfáticos.

ÉPOCA CONTEMPORÁNEA: En 1911, Peyton Rous logró aislar un virus del sarcoma producido en pollos y lo transmitió en animales de la misma especie por medio de un filtrado libre de células, mostrando que un virus era capaz de provocar tumores en animales, lo que ha dado origen a los estudio modernos de las causas del Cáncer.

El doctor Dennis Burkit, observó un tipo particular de Linfoma en personas que vivían en ciertas áreas climáticas y en ciertas alturas, Burkitt



sugirió entonces que un posible virus, transmitido por un mosquito podría ser el agente causal.

Pocos años después, la hipótesis fue verificada aislándose un virus de linfoma que ahora tiene su nombre, virus conocido como, EB oncogénico y del grupo de los herpes-virus.

En 1920 Broders publica un estudio en el cual utiliza la estrategia caso-control sobre la relación del cáncer de células escamosas en el labio y fumar en pipa.

En 1926, Lane-Claypon publicó un estudio caso-control sobre el papel de la historia reproductiva en la etiología del cáncer de mama. Posteriormente, hasta finales de los años 40, no hubo más estudios caso-control de calidad similar de Lane-Claypon. No obstante, hubo estudios en los que las características de los pacientes con Cáncer se compararon con las de un grupo de pacientes sin cáncer; un ejemplo es el estudio de Orr (1933), sobre mascar betel y los cánceres orales en la India. A principios de los años 50 se publicaron los resultados de 4 estudios caso-control que relacionaban el hábito de fumar cigarrillos con el cáncer de pulmón.

A partir de la Segunda Guerra Mundial se han realizado estudios para conocer la epidemiología del Cáncer; uno fue el estudio de los médicos británicos (Doll y Hill, 1954), diseñado para investigar la relación del tabaco con el cáncer de pulmón. El otro se diseñó para investigar el riesgo de cáncer de vejiga en la industria química británica.

Los experimentos controlados se han convertido en parte habitual de la evaluación de nuevos agentes, métodos preventivos y terapéuticos. Por ejemplo, se han utilizado para evaluar el impacto sanitario del consejo contra el tabaco (1992); para evaluar el papel de los programas de educación sanitaria en la prevención del cáncer de boca en la India.

Es obvio que a partir de la baja supervivencia de muchos cánceres, si queremos tener la situación bajo control, no podemos confiar únicamente en



aumentar la disponibilidad de los cuidados médicos. Es vital aumentar la comprensión de los factores genéticos, ambientales y sociales que estimulan la aparición de estas enfermedades, y utilizar este conocimiento para aplicar medidas preventivas eficaces.

Uno de los objetivos principales del odontólogo es identificar los factores de riesgo que permitan introducir prematuramente las medidas preventivas contra el Cáncer...(7)

1.2. CONCEPTOS

1.2.1. CONCEPTO DE CÁNCER BUCAL:

Neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido circundante y metastizar a puntos distantes del organismo...(6)

Es el resultado de una familia o de una dona de células anormales, en las cuales un conjunto de células en el seno de un organismo pluritular, escapan a los mecanismos de regulación que aseguran un equilibrio entre los tejidos compatibles con la vida...(1)

Neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido circundante y metastizar a puntos distantes del organismo que aseguran un equilibrio entre los tejidos compatibles con la vida.

1.2.2. CONCEPTO DE NEOPLASIA:

Las neoplasias (literalmente crecimientos nuevos) pueden ser benignas o malignas. Están formadas por células tumorales proliferantes y un estroma de sostén que contiene tejido conectivo y vasos sanguíneos. Cuando la neoplasia suscita una abundante respuesta colagénica del estroma (lo que es más frecuente en las neoplasias malignas), se habla de desmoplasia.



Las características más importantes para definir un tumor, como benigno o maligno son el conocimiento empírico de su conducta biológica y su aspecto microscópico. En general, las neoplasias benignas son inocuas y de crecimiento lento, mientras que las malignas suelen mostrar una proliferación más rápida, invaden los tejidos adyacentes y dan metástasis. Las neoplasias benignas suelen presentar un aspecto microscópico carente de atipias mientras que las malignas muestran actividad mitótica, una cromatina nuclear anormal, pleomorfismo celular y zonas de necrosis.

Las neoplasias malignas de origen epitelial reciben el nombre de "carcinomas". Si son predominantemente glandulares o ductales se llaman adenocarcinomas y si derivan del epitelio escamoso estratificado se denominan "carcinomas epidermoides". Las lesiones con características mixtas de carcinomas glandulares y epidermoides reciben el nombre de "células transicionales"...(19)

Crecimiento anormal de un tejido nuevo, benigno o maligno...(6)

Es una masa anormal de tejido formado por proliferación de células que han escapado de los mecanismos normales que controlan el crecimiento celular...(27)

1.2.3. CONCEPTO DE TUMOR:

Es un crecimiento de tejido caracterizado por proliferación celular descontrolada y progresiva, puede ser localizado o invasivo, benigno o maligno...(6)

Tumor Benigno: Crecen por compresión y desplazamiento de los tejidos circundantes y se mantienen como una masa localizada.

Tumor Maligno: (Cánceres) Crecen por infiltración o invasión de los tejidos adyacentes y habitualmente se propagan a distancia produciendo metástasis por vía sanguínea o linfática...(27)



1.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER BUCAL

El cáncer de cabeza y cuello, constituye alrededor del 4% de todos los cánceres, que suele afectar a los ancianos...(19)

A pesar del notable progreso en el conocimiento de las bases biológicas y moleculares del cáncer así como su diagnóstico y tratamiento, este grupo de enfermedades aún es un grave problema de salud pública mundial. A esto se añade la diversidad de factores de riesgo individuales y ambientales, con los que se relaciona.

Es difícil establecer una tendencia única y una regionalización completa del cáncer en el mundo. Esto se debe principalmente a que tienen un comportamiento especial que varían con las condiciones de vida, los hábitos y costumbres de las diferentes poblaciones.

Se ha observado que la incidencia de Cáncer es mayor en países desarrollados que en vías de desarrollo.

En México, como en otros países, los cambios en los estilos de vida y la urbanización de diferentes regiones han transformado los patrones de morbilidad y mortalidad de la población. La frecuencia de enfermedades infecciosas se ha reducido, mientras que en enfermedades crónicas, como los padecimientos cardiovasculares y el Cáncer, presentan ahora las primeras causas de muerte en México.

La distribución de tumores más frecuente notificada para 1999, por la Secretaría de Salud fue la siguiente:

1° Cáncer de traquea, bronquios y pulmón	11.9%.
2° Cáncer de estómago	9.3%.
3° Cáncer de próstata	7.0%.
4° Cáncer de mama	6.4%.
5° Cáncer del cuello del útero	6.2%.
6° Leucemia	5.9%.
7° Otros	51.0%.



a) Cáncer de Cabeza y Cuello

4%.

La mortalidad de Cáncer en México registrados en 1999, es la siguiente:

El cáncer de labio, cavidad bucal y faringe reportaron 748 casos, de los cuales 420 se presentaron en grupos de edad de más de 65 años. En hombres se presentaron 279 casos y en mujeres 141 casos.

La morbilidad hospitalaria según causa a lista mexicana e Institución de Sistema Nacional de Salud, en 1999, se registraron 2175 casos:

Cáncer de labio, cavidad bucal y de faringe se reportaron 559 casos de la población abierta, de los cuales:

En hospitales	283 casos.
Instituciones Nacionales	257 casos.
En el Distrito Federal	4 casos.
IMSS	14 casos.

Cáncer de labio, cavidad bucal y de faringe se reportaron 1617 casos de la población derechohabiente en 1999:

IMSS	1273 casos.
ISSSTE	236 casos.
PEMEX	65 casos.
SEDENA	32 casos.
SECMAR	11 casos...(5, 23)

El perfil epidemiológico de quienes pertenece a la edad posproductiva adquieren características propias del proceso de envejecimiento. Esta población tiene las mayores tasas de mortalidad en nuestro país. Los padecimientos crónicos se encuentran entre los primeros lugares de mortandad; el primero lo ocupa las enfermedades cardiovasculares, el segundo los tumores malignos y el tercero la diabetes mellitus.



Se debe señalar la necesidad de continuar con la transición de salud en nuestro país para brindar mejor atención médica, con énfasis en su carácter preventivo o de diagnóstico oportuno. Sin embargo, para ello es indispensable la participación no sólo del sector, sino de todos los sectores productivos de la sociedad...(18)

1.4. PRINCIPALES LESIONES PRECANCERÍGENAS

A la lesión precancerosa se le define como un tejido de morfología alterada, más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal. En la boca existen dos lesiones principalmente precancerosas: Leucoplasia y Eritroplasia...(25)

1.4.1 LEUCOPLASIA:

El término leucoplasia ha sido usado por muchos años como un término clínico para descubrir lesiones con aspecto de placa blanca en la mucosa...(17)

Es un término clínico que significa parche o placa blanca que se presentan en la superficie de una membrana mucosa (cavidad bucal en nuestro caso), que no se desprende al frotar; las leucoplasias varían desde una hiperqueratosis benigna hasta un carcinoma invasor de células escamosas...(1)



Es una mancha blanca que no se puede lograr que desaparezca y que no puede ser caracterizada clínica o histológicamente como alguna otra lesión...(11)



La etiología de la leucoplasia es variada; la aparición de la enfermedad depende de factores locales extrínsecos, y de factores intrínsecos predisponentes. Los factores causales más frecuentes han sido el tabaco, alcohol, sepsis bucal, irritación local, sífilis, deficiencia vitamínica, alteraciones endócrinas, galvánismo, irradiación actínica en caso de leucoplasia en labios...(32)

Epidemiológicamente la leucoplasia es un padecimiento que afecta a poblaciones de edad mediana y avanzada; casi todos los casos se presentan después de los 40 años de edad. Se ha observado un cambio en la predilección por género, con una incidencia, ahora casi igual, debido al cambio de los hábitos de fumar de la mujer.

Los sitios donde predomina la lesión se han modificado a través de los años, actualmente se presenta en la mucosa bucal, posteriormente en la lengua y por último en el paladar, borde maxilar y labio inferior.

La leucoplasia puede variar desde un tejido poco notable, con ligero aspecto blanquecino sobre una base de apariencia normal sin inflamación, hasta una lesión de color blanco definido, gruesa, correosa, fisurada o verrucosa. En algunas leucoplasias también se pueden identificar zonas rojas lo que da lugar al término de leucoplasia moteada.

Las alteraciones epiteliales son de naturaleza y extensión variable, y van de hiperqueratosis, acantosis, displasia y carcinoma de células escamosas. La leucoplasia presenta displasia del epitelio superficial, entendemos como displasia al crecimiento desordenado con las siguientes características: 1) bordes epiteliales en forma de canal, 2) hiperplasia de la capa basal, 3) estratificación irregular, 4) incremento de figuras mitóticas anormales, 5) queratinización de células individuales o de grupos de células (formación de perlas epiteliales) en la capa espinosa, 6) pleomorfismo celular, 7) hiper cromatismo nuclear, 8) alteración de la reacción núcleo-citoplasma, 9) nucleolos aumentados de volumen, 10) pérdida de la polaridad



de células basales y corrientes en la capa de células espinosas, 11) pérdida o reducción de la adherencia intercelular...(26)

El tratamiento de la leucoplasia ha incluido la administración de vitamina A, vitamina del complejo B y estrógenos, radiación, fulguración, quimioterapia atópica y extirpación quirúrgica, como debridación, criocirugía, electrodesecación con láser. Se recomienda dejar de usar tabaco, ingerir alcohol, que se corrija cualquier posible maloclusión, que se reemplacen las prótesis más ajustadas. Las lesiones relativamente pequeñas se pueden extirpar en su totalidad o cauterizar, aunque se debe considerar la posibilidad de que haya un campo cancerígeno...(32)

1.4.2. ERITROPLASIA:

Se define como una placa roja que no puede caracterizarse clínica ni histológicamente como otra entidad...(18)

Es un término clínico que se refiere a una placa roja sobre la membrana de la mucosa bucal.

La eritroplasia es menos común que la leucoplasia y se presenta entre los 60 y 70 años de edad, no parece haber predilección por género.

La anormalidad adopta la forma de una capa roja con márgenes bien definidos. Los sitios de alto riesgo son el piso de la boca, la lengua y la mucosa retromolar.



El tabaco desempeña una función en la introducción de estas lesiones así como también el alcohol, defectos nutricionales e irritación crónica.



En un 90% de los casos, muestran transformación displásica grave, pero cerca de la mitad se trata de carcinoma invasivos de células escamosas y 40% está representado por displasias graves o carcinoma in situ. Las demás son displasias leves a moderadas.

Se identifican productos terminales de diferenciación de queratinocitos, como queratina, involucrina y filagrina, en cantidades reducidas y significantes.

El tratamiento preferido para la eritroplasia es la excisión quirúrgica. Debido a su naturaleza superficial, en las lesiones displásicas in situ, tienen mayor importancia que la excisión sea más extensa que profunda...(26)

1.4.3. OTRAS LESIONES:

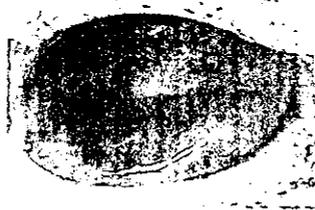
- ❖ Liquen Plano Erosivo: Se presenta como una atrofia, erosión o ulceraciones superficiales de la mucosa oral, en asociación con pápulas blancas, estrías queratósicas y la forma reticular característica de liquen plano. Las lesiones erosivas causan dolor y molestias al paciente, especialmente por contacto con alimentos ácidos o picantes. El liquen plano erosivo debe ser tratado y monitorizado regularmente, ya que una parte de estas lesiones, especialmente aquellas en la lengua, pueden malignizarse.



- ❖ Anemia Ferropénica Crónica: Ésta puede predisponer a candidiasis y ulceración aftosa de la mucosa oral. El síndrome de Peterson-Kelly (Plumber-Vison) es la combinación de anemia ferropénica con disfagia y glositis.



A menudo se presenta atrofia de la mucosa que puede estar asociada con cambios malignos en la cavidad oral o en la faringe.



- ❖ **Fibrosis Bucal Subcutánea:** Se presenta como pérdida de elasticidad de la mucosa, con la formación de bandas fibrosas que limitan la apertura de la boca. La lengua muestra pérdida de papilas y de firmeza, junto con falta de movilidad. Una sensación de ardor en la lengua o en la garganta puede constituir un síntoma precoz.



Esta condición se encuentra con mayor frecuencia entre los pacientes del subcontinente de la India que mastican nuez de areca, mascada sola o como componentes de buyos con o sin tabaco. Estas personas tienen las tasas más altas de malignización entre las lesiones y condiciones buco-dentales potencialmente malignas.

- ❖ **Lupus Eritematoso Discoide (LED):** El LED de la mucosa oral puede o no estar asociado con lesiones de la piel en otra parte del cuerpo. Las lesiones orales se presentan como una zona atrófica o erosiva rodeada de un halo blanco queratósico.



No es común que esta condición presente manifestaciones orales, pero la mucosa bucal y los labios tienen mayor probabilidad de encontrarse comprometidos.



- ❖ **Queratosis Actínica:** Puede caracterizarse por erosión y formación de costras blancas y de color marrón en el bermellón del labio inferior. Es causada por exposición a la luz ultravioleta especialmente la proveniente de luz solar fuerte. Esta condición y el cáncer de labio es, por lo tanto, más común en los trabajadores que laboran al aire libre como pescadores y agricultores, y en aquellos de tez pálida. Existe una epidemia mundial del Cáncer de piel especialmente de melanoma maligno y de carcinoma de células basales debido a la sobre exposición al sol...(11)





CAPÍTULO II

FACTORES ETIOLÓGICOS DEL CÁNCER BUCAL

Los descubrimientos históricos en el campo de la causalidad del cáncer pusieron de manifiesto que algunas sustancias químicas presentes en los lugares de trabajo eran responsables de determinadas neoplasias. Hasta la fecha, estos descubrimientos han dejado la impresión de que los cánceres humanos se asocian con la contaminación del ambiente por productos químicos, idea que ha llevado a la opinión pública a presionar sobre los gobiernos para que controlen la contaminación química como medida fundamental para prevenir el cáncer. En cada uno de los tipos de cáncer humano han demostrado que los hábitos predominantes en cada lugar son relativos sobre todo, al consumo de tabaco, a las tradiciones alimentarias y a la actividad física, que explican la incidencia de cáncer, así como su predisposición genética, inmunológica, hormonal y viral.

2.1. TABACO

El tabaco se consume desde hace cientos de años, pero los cigarrillos fabricados para su comercialización fueron introducidos a principios de este siglo. La costumbre de fumar cigarro comenzó algo más tarde en el Japón y en algunos países de África.

El hábito de mascar tabaco y una preparación de nuez de betel y cal enrollada en una hoja de betel ha sido una práctica ancestral en el subcontinente Asiático (India y Pakistán) y en las Repúblicas meridionales de la antigua Unión Soviética. El uso de rapé es frecuente en Escandinavia. La nuez de areca sola puede ser carcinógena y parece ser responsable por la alta incidencia de Cáncer oral en Melanesia. Estos hábitos son la causa principal de Cáncer de la cavidad oral y de la cabeza y el cuello entre sus usuarios, que sufren a menudo de una mala dentición y, por tanto, de



malnutrición, sobre todo en los que se refiere a los micronutrientes protectores.

El consumo de cigarro guarda una relación directa con el enfisema y cáncer de pulmón y se ha relacionado con los cánceres de páncreas, cuello uterino, riñón, vejiga y pelvis renal.

El humo del tabaco contiene varios hidrocarburos aromáticos policíclicos, como benzo(a)pireno o dibenzo(a, h)antraceno, que son potentes carcinógenos genotóxicos. El humo del tabaco y el tabaco no quemado, utilizado para mascar o inhalar contienen así mismo potentes nitrosaminas, por ejemplo la nitrosonornicotina y productos relacionados derivados de la nicotina durante la curación del tabaco; el tabaco en combustión produce ciertas aminas heterocíclicas carcinógenas. Todos estos productos químicos son carcinógenos genotóxicos y mutágenos que podrían ser indispensables en la iniciación y causalidad de determinados tipos de cánceres.

El tabaco y su humo contienen cantidades considerables de carcinógenos y promotores, tales como los compuestos fenólicos y los terpenos, que no son ni cancerígenos ni genotóxicos, sin embargo desempeñan un papel importante del Cáncer de pulmón. El humo del tabaco contiene también productos químicos que actúan como inductores enzimáticos. Sustancias endógenas como las hormonas o productos exógenos como las vitaminas, que son indispensables para la vida, son metabolizados a distintas velocidades e incluso se producen balances diferentes de estas sustancias; en consecuencia, los fumadores pueden tener mayores necesidades de vitaminas y de otros elementos nutritivos indispensables.

La interrupción del hábito por parte de los fumadores o mascadores adictos se traduce en una disminución progresiva de su riesgo de Cáncer.



La revisión de diferentes casos en las distintas partes del mundo se comprueba por la variación en la incidencia de Cáncer oral, atribuyéndole a los diferentes agentes etiológicos y los de origen étnico. En América del Norte y Europa, los factores de riesgo son el alcohol y fumar cigarrillo. Mientras que en la India y Tailandia, no solamente el tabaco y el alcohol, sino también el consumo de betel masticado, considerando a todos estos como factores de alto riesgo...(12)

2.2. ALCOHOL

El etanol es la droga más vieja y popular conocida por el hombre, que modifica el comportamiento, cuya consecuencia social, clínica y fisiológica de su ingestión están bien documentadas.

Las personas que fuman y consumen diariamente cantidades considerables de bebidas alcohólicas tienen un alto riesgo de sufrir Cáncer de la cavidad oral y esófago. El alcohol modifica el metabolismo de los carcinógenos en el hígado y el esófago. Interviene en la inducción del Cáncer en determinados órganos aumentando la eficacia de los carcinógenos y, sobre todo, produciendo mayores cantidades de metabolitos carcinógenos reactivos a partir de los procarcinógenos del tabaco. En los no fumadores, el alcohol puede inducir Cáncer de esófago a través de su metabolito acetaldehído. Este riesgo es mayor en los grandes bebedores y, sobre todo, en las personas que consumen licores de alta graduación.

El etanol parece ser capaz de efectuar la carcinogénesis en diferentes grados durante la iniciación y promoción y, probablemente, se basa, en el incremento de la activación pulmonar de procarcinógenos contenidos en el humo del tabaco, los cuales al ser activados por los microsomas adquieren característica mutagénica...(19)



2.3. GENÉTICOS

Las células cancerosas se caracterizan por haber perdido los mecanismos normales de control y la división celular, lo cual hace que se multipliquen cuando y no deban. Se ha comprobado que aún después de muchas generaciones las células derivadas de una sola célula cancerosa, mantienen todas las propiedades anormales. La transmisión de ese descontrol de una generación celular a la subsecuente sugiere que en el proceso está involucrado el material genético.

Desde la segunda década del siglo pasado se postuló que el Cáncer pudiera ser el resultado de la acción de una mutación somática y que ha sido la hipótesis más aceptada aunque la causa viral del Cáncer también es muy popular; se ha comprobado que los virus oncogénicos se incorporan al genoma del huésped lo que presenta un cambio en el material genético y el resultado son cromosomas mutados por un mecanismo diferente al habitual: la incorporación del material viral.

Se conoce desde hace tiempo que el Cáncer puede ser de carácter familiar y se aprecia en estos casos varias situaciones.

Existe una serie de padecimientos poco frecuentes en los que el proceso maligno se hereda de manera autosómica dominante.

En la exostosis hereditaria múltiple y la neurofibromatosis, sólo algunos de los que tienen la enfermedad desarrollan el Cáncer aunque con una frecuencia superior a la de la población general.

De todos estos tipos de enfermedades malignas existen también formas no hereditarias. La relación que hay entre las hereditarias y las esporádicas ha tratado de explicarse por la hipótesis de que se requieren dos mutaciones para transformar una célula normal en una célula cancerosa. La primera mutación puede ser precigótica o poscigótica, mientras que la segunda siempre es somática. Las células normales que sufren la primera mutación pasan a un estadio intermedio precanceroso y con la segunda se



transforman en malignas. Esta hipótesis predice que los individuos en quienes la primera mutación es heredada pueden tener más de un tumor en el tejido blanco y que se manifiesta a una edad menor.

Algunas veces la tendencia familiar al Cáncer es específica para un tejido mientras que en otras familias hay diferentes tipos de neoplasias que afectan distintos tejidos y a esta última situación se le ha denominado Síndrome de Cáncer Familiar. Lo típico de este síndrome es: 1) Las neoplasias son de diferentes tejidos en distintos miembros de la familia; 2) Los tumores aparecen a menor edad que la habitual; 3) Los tumores son multicéntricos y si el órgano afectado es par, con frecuencia son bilaterales; 4) Las personas afectadas desarrollan varios tumores primarios con más frecuencia que la población general; y 5) El análisis de los árboles genealógicos sugiere herencia autosómica dominante con predominio o de alrededor del 60%...(15)

2.4. TRAUMATISMOS

Las personas con una salud precaria como por ejemplo con dientes cortantes, fracturados, caries extensas o trauma por dentaduras mal ajustadas tienen un riesgo levemente mayor de contraer una lesión precancerígena. Antes de ser aceptada su naturaleza traumática, se toman biopsias de muchas de estas lesiones para descartar la posibilidad de un carcinoma, ya que muchos de estos se pueden desarrollar en áreas cubiertas por prótesis, un detallado estudio de algunos carcinomas orales muestran que se producen en zonas de irritación o traumatismo, por ejemplo, borde de la lengua, línea media del carrillo y no ha sido posible demostrar que este sea el factor que cause la neoplasia...(17)



2.5. INMUNOLÓGICOS

Las características de inmunocompetencia en el hombre disminuyen con la edad. Este factor indudablemente contribuye a la asociación entre malignidad y edad.

Los pacientes con deficiencias inmunitarias congénitas y los individuos con trasplante de órganos que reciben terapéutica inmunosupresora, muestran incidencia excesiva de algunos tipos de Cáncer. Los estudios de tumores transplantables, apoyan la noción de inmunidad dirigida hacia el tumor. La infección inmunitaria deberá definirse como un estado de falta de respuesta funcional, debido a algunas circunstancias a vaciamiento de comportamientos inmunitarios específicos, agentes físicos, infecciones, Cáncer o autoinmunidad.

Los receptores de aloinjertos de órganos deben recibir fármacos para suprimir la respuesta inmunitaria a los aloinjertos a fin de evitar el rechazo. En los tres decenios pasados se ha utilizado varios tipos de inmunosupresión. Los regímenes antiguos de amplio espectro incluían corticoesteroides y azatioprina. La introducción de ciclosporina, originó inmunosupresión más efectiva de las células T. Las tendencias de Cáncer en receptores de aloinjertos, recuerdan la experiencia en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia primaria. En general, existe un incremento al triple de neoplasias en esta población.

La inflamación crónica por sí sola, puede predisponer a neoplasias que se origina posiblemente por efectos dañinos del ADN a causa de radicales libres producidos en el sitio y debido a que los trastornos inmunitarios se tratan con inmunosupresores, no puede especificarse el efecto adicional de la inmunosupresión sobre una línea basal de susceptibilidad al Cáncer.

En el caso del virus de inmunodeficiencia humana, la inmunidad temprana al virus falla de manera gradual, y una fase de activación



inmunitaria, durante la cual hay estimulación inespecífica de linfocitos B y de linfocitos T supresores citotóxicos origina lisis progresiva de linfocitos T y B...(34)

2.6. HORMONALES

Otro factor predisponente relacionado con el Cáncer es el sistema hormonal. El desarrollo de Cáncer en los tejidos sensibles a las hormonas (mama, ovario, endometrio y próstata) está relacionado con el control hormonal, y en estos casos resulta especialmente importante el equilibrio endócrino. Hay una compleja interacción, controlada por retroalimentación, entre las hormonas de la hipófisis y de la de los ovarios y testículos, suprarrenales, tiroides e incluso del hígado y del riñón intervinientes en el metabolismo de hormonas esteroideas.

En la pubertad, la velocidad de síntesis del ADN y de mitosis es extraordinariamente elevada, lo que hace que las células mamarias de nueva formación sean muy sensibles a los carcinógenos genotóxicos.

El momento de diferenciación del sistema endócrino es un período crítico y que las influencias externas concurren, como en la dieta adecuada, que podrían desempeñar un papel importante en el control de su posterior sensibilidad o resistencia, además del efecto potenciador de la grasa, la fibra de los cereales integrales, la cual reduce claramente el riesgo de desarrollar estas neoplasias, gracias a las modificaciones de la circulación enterohepática y del metabolismo de los estrógenos que induce. Los elementos nutritivos, especialmente las grasas y las fibras, cumplen una función importante en el metabolismo y equilibrio endócrino.

Las hormonas proteicas han sido investigadas mediante radioinmunoanálisis con reactivos basados con modelos específicos; los reactivos pueden haber sido demasiado específicos o pueden no haber representado la cantidad bioanalizable activa de la hormona proteica en



cuestión. La investigación sobre las globulinas captadoras de hormonas y sobre los receptores específicos de las hormonas han revelado que los niveles de estrógenos y andrógenos no unidos a las globulinas séricas podrían ser el elemento asociado con el riesgo de la enfermedad.

2.7. DIETA

La situación geográfica determina la incidencia de muchos tipos de Cáncer, la residencia actual o del lugar en el que se ha permanecido más tiempo es la que determina el riesgo específico para la distribución de los diferentes tipos de neoplasias.

Las dietas ricas en grasa, en las que éstas suelen proporcionar el 40% de las calorías totales, traen consigo un aumento de riesgo de cáncer de intestino grueso, mama, próstata, ovario, endometrio y páncreas. Los carcinógenos genotóxicos de los alimentos pueden proceder de diversas fuentes, como la carne o el pescado asados o fritos, los alimentos sazonados a ahumados o las micotoxinas contaminantes, como las aflatoxinas.

Las poblaciones que consumen con regularidad frutas y verduras suelen tener un riesgo menor de desarrollar diversos tipos de Cáncer, ya sea relacionados con el tabaco o con los factores nutricionales, en los cuales se pueden mencionar los agentes quimiopreventivos, uno de ellos previene la formación de carcinógenos, por ejemplo las frutas que contienen vitamina C o E que eliminan los nitritos y, en consecuencia, reducen la tasa de formación de nitrosaminas o de compuestos fenólicos de diazonio, que son cancerígenos; el triptófano y la prolina bloquean la formación de aminas heterocíclicas carcinógenas que se forman al cocinar las carnes. Una última categoría de inhibidores, es llamada agentes supresores, actúan en estadios situados más allá de la reacción de los carcinógenos electrofílicos con las células, evitando el desarrollo de la neoplasia clínica a partir de las células transformadas.



La vitamina C y E, evitan la formación de carcinógenos; la vitamina A y los carotenos pueden bloquear la expresión de la carcinogénesis, mientras que los carotenos y la vitamina E, al igual que los compuestos de selenio, junto con las enzimas adecuadas, reducen el desarrollo de radicales hidroxilo y otras especies de oxígeno reactivo...(19)

El caroteno también actúa como un agente preventivo en la leucoplasia.

Una ingesta baja de frutas y vegetales se asocia con el riesgo de Cáncer oral. Los factores que confieren protección en una dieta rica en frutas y vegetales son los antioxidantes encontrados en estos productos...(20)

Las verduras, las frutas y el té contienen otras sustancias químicas y antioxidantes de efectos beneficiosos, como son el ácido glucárico, los flavonoides y las enzimas con propiedades antioxidantes.

Las fibras ayudan a la eliminación fecal de los lípidos, pero reducen nítidamente los niveles urinarios de estrógenos, lo que indica su interferencia con el reciclaje enterohepático de dichas hormonas.

Un exceso de sales de sodio, como el cloruro de sodio o incluso la sal sódica, puede tener un efecto irritante sobre tejidos como el estómago y la vejiga al estimular su regeneración, aumentar las tasas de duplicación celular y, por tanto, potencializar el riesgo de desarrollar Cáncer y el efecto del sodio puede ser contrarrestado en parte por el potasio, calcio y magnesio...(19)

2.8. HÁBITOS

La sepsis bucal constituye un factor de riesgo muy controvertido como causa de procesos morbosos...(22)

Algunas irritaciones continuas como el calor y las comidas muy condimentadas pueden ser un factor predisponente de contraer Cáncer, ya que algunos individuos son capaces de tomar bebidas excesivamente



calientes (café), y la mucosa puede reaccionar, protegiéndose de esta injuria. Los enjuagues bucales pueden ocasionalmente estar implicados...(17)

2.9. VIRUS

En el caso de los virus, la evidencia sugiere que el papiloma virus humano (HPV), oncogénico, transmisible sexualmente está entre los factores etiológicos para el desarrollo del Cáncer oral de células escamosas.

Sobre la base de una asociación observada entre consumo de tabaco y seropositividad HPV tipo 16 dan Cáncer de células escamosas oral, concluyeron que con esta asociación puede contribuir al desarrollo de una pequeña proporción del Cáncer de células escamosas oral en esta población.

En estudios recientes se ha demostrado que el carcinoma de células escamosas aumenta con la actividad sexual en hombres...(13)

El virus de Epstein-Barr (VEB) se asocia con el tumor de nasofarínge. En los tejidos nasofaríngeos se encuentra ADN del VEB y todos los pacientes con este tipo de tumores tienen títulos elevados de anticuerpos de IgG e IgA frente a este virus...(19)



CAPÍTULO III

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER BUCAL

Desde el descubrimiento de la molécula del ADN, a la fecha, mucho se avanzó en el conocimiento de la información genética y los procesos que gobiernan la vida en este planeta. Varias áreas del conocimiento humano se beneficiaron; como la medicina y en especial la oncología, que son las áreas que más lo aprovecharon. La comprensión de los procesos moleculares que se desarrollan durante los procesos de división y diferenciación celular permitió extrapolar estos hallazgos a los procesos en donde las células pierden el control de los mismos. El conocimiento de la función de las proteínas y sus genes, el control de la expresión genética y la capacidad para crear moléculas novedosas renuevan las esperanzas para el desarrollo de tecnologías innovadoras en la lucha contra el Cáncer. Sin embargo, el camino para la cabal comprensión de los procesos neoplásicos aún es largo; si es posible identificar la diferencias entre una célula normal y una célula tumoral, algún día se podrán desarrollar mejores marcadores de carga tumoral y descubrir nuevos sistemas bioquímicos en un intento por inhibir el crecimiento neoplásico...(15)

Se acepta la idea de que el sistema inmunitario funciona como un mecanismo de vigilancia, que detecta y destruye las células transformadas en tumorales, por cambios químicos, una de cuyas consecuencias es la aparición de antígenos propios de las células cancerosas.

La inmunología de los tumores es el estudio de: propiedades antigénicas de las células transformadas, respuestas inmunitarias del huésped contra células tumorales, consecuencias inmunitarias para el huésped del crecimiento de células neoplásicas, y medios por los cuales se puede modular el sistema inmunitario para que reconozca células tumorales y promueva erradicación del tumor. Una función importante del sistema



inmunitario, es proporcionar protección contra el crecimiento de células neoplásicas...(34)

3.1. BIOLOGÍA DEL CÁNCER BUCAL

Las características biológicas de las células cancerosas se conocen, en gran medida, gracias a los experimentos en los que se ha hecho proliferar a estas células en cultivos *in vitro*, bajo distintas condiciones.

Cuando se comparan las células normales con sus derivados transformados, llamados tumorigenos, se encuentran numerosas desviaciones del fenotipo celular, que comprenden rasgos tan distintos como la morfología, el metabolismo energético y la respuesta a los factores estimulantes del crecimiento.

El concepto de progresión escalonada de las células tumorales brinda una respuesta parcial a esta incógnita. La célula pasa por distintos estadios intermedios a lo largo de su evolución, desde la normalidad hasta la malignidad plena. La idea de una evolución constante es fundamental para este modelo en el que los tumores son grandes poblaciones heterogéneas de células de las cuales surgen variantes raras con una capacidad selectiva de proliferación...(19)

Los acontecimientos moleculares a través de los cuales una célula normal sufre un proceso de transformación maligna todavía no se comprenden bien. No obstante, es claro que para que un tumor se desarrolle es necesario que se produzca una acumulación de sucesos en el genoma de la célula que, en forma aditiva desencadenen el mecanismo de transformación y la consecuencia pérdida del control de la división celular.

Las células de los tejidos normales tienen un patrón de crecimiento ordenado, que se caracteriza por sus relaciones regulares, predecibles, con las células vecinas. El patrón de crecimiento predominante en los tejidos del organismo adopta la forma de una lámina bidimensional, con un espesor que



oscila entre una y varias capas de células. Las células desarrolladas en cultivo siguen la tendencia de sus progenitoras a formar capas únicas o monocapas de células. En esta monocapa celular confluyente, cada célula mantiene contacto con el sustrato y no crece sobre otras células. Los contactos con otras células inhiben la capacidad de división, este fenómeno recibe el nombre de "inhibición por contacto".

La pérdida de la inhibición por contacto puede emplearse para identificar a las células tumorales que crecen entre células normales y a la vez constituyen un análisis sensible para los agentes que inducen la transformación de las células. Cuando una célula se transforma, adquiere el patrón de crecimiento alterado que le permite seguir dividiéndose mucho después de haber llegado a la confluencia en monocapa.

El mecanismo que mantiene la inhibición por contacto, no se conoce, pero se sabe que depende de la transmisión de señales entre células adyacentes. Las células normales en cultivo, establecen al menos 2 tipos de contacto: 1) uniones firmes, visualizadas como desmosomas, y 2) uniones brecha, que permite el paso de pequeñas moléculas entre citoplasmas vecinos.

Cuando la célula tumoral crece en cultivo, suelen observarse las uniones firmes de sus predecesoras. Sin embargo, las uniones de brecha suelen ser pocas o ninguna, lo que también hace pensar que la comunicación intercelular puede ser importante para el mantenimiento de los patrones de crecimiento normal.

Cuando las células normales se suspenden en un medio viscoso o semisólido que contenga agar, se impide su adherencia a un sustrato, éstas, dejan de dividirse; así pues, se dice que presentan un decremento dependiente del anclaje, pero las células transformadas crecen en frecuencia en el cultivo aunque carecen de asociación con el sustrato, por el simple hecho de ser suspendidas en un medio semisólido. Esta independencia del



anclaje que se encuentra en muchas células tumorales indica que estas células no requieren el mismo grado de estimulación externa que las células normales para mantener su estado de proliferación activa.

Mientras que las células normales requieren a menudo la adición de suero al 10% al medio de cultivo, las células neoplásicas suelen crecer bien con solo un 1% de suero, puesto que el suero actúa como fuente de factores, y estas observaciones indican que las células tumorales han adquirido cierta capacidad de autonomía respecto a los factores de crecimiento, por al menos cuatro mecanismos distintos:

1.- El primero depende de la observación de que las células neoplásicas secretan a menudo factores de crecimiento mitógenos, estos factores de crecimiento secretados podían estimular el crecimiento de la misma célula que los ha liberado, formando un asa de retroalimentación positiva, autoestimulante o autocrina. Dicho de otra forma, la producción endógena de factor de crecimiento hace innecesaria su importación de otros tejidos. Los oncogenes pueden participar en la autoestimulación autocrina de dos formas distintas. Algunos, como *ras* y *myc*, inducen la expresión de factores de crecimiento normalmente sometidos a una estricta regulación. En otros casos, los propios genes de los factores de crecimiento pueden sufrir alteraciones que provoquen su expresión incontrolada. El gen es un factor de crecimiento que modificado adopta el papel de un oncogén.

2.- Un segundo mecanismo de la autonomía de los factores de crecimiento surge de los receptores de dichos factores que se encuentran en la superficie de las células normales. Cuando se une a sus ligando análogos estos receptores liberan señales estimuladoras de crecimiento hacia la célula. Las células de la línea del carcinoma epidermoide humano A431 presenta versiones del receptor EGF que están a la vez truncadas y presentes en cantidades aumentadas en varios cientos. En ambos casos, estos receptores



de expresión aberrante parecen inducir una proliferación celular que es independiente de su unión a los logandos factores de crecimiento exógeno.

3.- El tercer mecanismo de la autonomía de los factores de crecimiento corresponde a los componentes de la vía de señalización citoplasmática encargada de recorrer las señales de los receptores de la superficie celular y trasladarlos a los controles centrales del crecimiento situado en el interior de la célula. Parece que las proteínas de genes tales como *ras* y *src* participan en la transmisión de las señales a través de ellas. Cuando estas proteínas experimentan determinadas alteraciones estructurales, pueden liberar señales por sí mismas, aún en ausencia de activación previa en los componentes de la vía ascendente de señalización. Así, los factores de crecimiento se hacen innecesarios, puesto que las señales mitógenas nacen de un mecanismo alternativo: la falla de activación de los transductores de señales citoplasmáticos en el tramo descendiente de la vía de señalización.

4.- Una última vía de autonomía de los factores de crecimiento proceden del comportamiento de los protooncogenes nucleares que, en condiciones normales, están sometidos a regulación por una amplia gama de expresiones.

Una mutación que convierta estos genes en oncogenes activos causara a menudo su expresión intrínseca, de forma que ya no dependa de la estimulación de un factor de crecimiento.

En consecuencia, la exposición directa de las células tumorales ha estos factores estimuladores de crecimiento deja de ser necesaria, y desaparece su dependencia de ellos para la proliferación.

Cuando se cultiva una población normal de células y se hace crecer en cultivo, estas células se dividen durante varias generaciones y después sufren lo que se denominan crisis de senescencia, en la que casi todas ellas dejan de dividirse y mueren. Algunas, salen de la crisis después de haber experimentado un cambio mal definido que les permite seguir dividiéndose



sin limitación. Sus descendientes pueden luego cultivarse a lo largo de un ilimitado número de pasos. Estos cultivos inmortalizados, preparados para crecer indefinidamente en cultivo, se denominan líneas celulares.

Las células humanas sufren crisis similares por lo que nunca sobreviven para permitir la creación de líneas celulares permanentes. Las células explantadas de un tumor humano no presentan este fenómeno en general, su potencial de crecimiento es ilimitado y, por tanto, están inmortalizadas.

Así, el fenotipo de inmortalidad en cultivo, es solo uno de los distintos fenotipos de las células tumorígenas. La inmortalización podría ser un requisito indispensable para la tumorigénesis, pero no el único.

Los tumores suelen expresar en su superficie antígenos nuevos que no existían en la superficie de los progenitores no transformados. Un tipo de antígeno nuevo puede ser común en muchas de las células tumorales y ser reconocido por una clase de linfocitos que se conocen como células citolíticas naturales (Natural Killer [NK]). Estas células NK reconocen ciertos antígenos de las células tumorales sin haber tenido un contacto previo específico con ellos y a menudo son capaces de destruir a las células portadoras de este tipo de antígenos.

En otros casos los antígenos nuevos son específicos de un tipo determinado de tumor. Cuando se inmuniza a los animales con células tumorales muertas y contienen dicho antígeno quedan protegidos frente al crecimiento de células viables que llevan ese mismo antígeno. Estos antígenos se conocen como antígenos de trasplante específicos de tumor (TSTA).

Todas las personas desarrollan múltiples células transformadas a lo largo de sus vidas, pero el sistema inmune las reconocen como extrañas y las destruye con uno u otro de sus componentes. Lo que proponen este modelo de vigilancia inmune en las que señala que algunas neoplasias



despiertan una respuesta linfocítica, y que la gravedad clínica de estos tumores es inversamente proporcional al grado de participación linfocítica.

Las personas con inmunodepresión desarrollan casi 200 veces más neoplasias malignas que la población en general.

Un mecanismo por el que las células tumorales pueden eludir la respuesta inmune del huésped es regulando la expresión de los antígenos HLA, que en condiciones normales colaboran en la identificación de las células diana por los linfocitos. Entre los muchos efectos que producen los adenovirus oncogénicos, uno es la reducción de la expresión de los antígenos HLA en la célula transformada. En ciertos tipos de tumores humanos espontáneos, como los neuroblastomas, las células de los estadios más avanzados muestran a menudo niveles de dichos antígenos.

En general, los tumores que expresan varias de las características del tejido maduro tienen un curso clínico menos maligno que sus homólogos mal diferenciados. Algunos, particularmente los neuroblastomas del lactante, pueden diferenciarse espontáneamente hacia tipos tumorales más benignos e, incluso, regresarse en el tratamiento.

Este estado de diferenciación parcial de casi todas las células tumorales requiere una explicación. Se cree que el acontecimiento transformador inicial que conduce al tumor se produce a menudo en una célula madre en proceso de división y todavía indiferenciada, precursora de las células diferenciadas de ese tejido. Un mecanismo de la transformación puede consistir en la aparición de un bloque parcial o completo de la vía normal de desarrollo hacia la plena diferenciación. En consecuencia, la célula transformada puede quedar atrapada en un compartimento celular relativamente indiferenciado y de elevada capacidad proliferativa.

El crecimiento de los tejidos está normalmente limitado por el hecho de que, a medida que las células se diferencian, pierden la capacidad proliferativa de sus precursores. Por el contrario las células tumorales



quedan atrapadas en esta vía de diferenciación y conserva su potencial de crecimiento ilimitado.

Muchas células tumorales expresan proteínas que no se encuentran en los tejidos maduros aunque forman parte del patrón normal de expresión proteica del correspondiente tejido embrionario. Así, el hígado del embrión produce y secreta alfa-fetoproteínas (AFP), un análogo de la albumina sérica producida por el hígado adulto. Esta sustancia no se encuentra en el hígado maduro normal excepto en condiciones de lesión y regeneración activa del órgano.

Las células tumorales liberan a menudo potentes polipéptidos que pueden anunciar la presencia de la neoplasia mucho antes de que ésta se haga evidente a causa de su tamaño.

Algunos tumores pueden expresar también productos que no son típicos de su tejido de origen. Esta secreción inapropiada o ectópica de hormonas se manifiestan en algunos tumores pulmonares, que producen hormonas paratíreas y en carcinomas renales, que secreta eritropoyectina.

Las células tumorales presentan numerosísimas diferencias metabólicas con respecto a sus homólogas normales, tienden a mostrar actividades metabólicas simplificadas y aumento de síntesis de las sustancias necesarias para la división celular. Estas células no necesitan expresar las proteínas correspondientes a las funciones especializadas del tejido original, y su crecimiento aumenta cuando dirigen la mayor parte de sus recursos a favorecer los procesos de división.

Un cambio metabólico muy evidente de las células tumorales cultivadas es la producción de grandes cantidades de ácidos que se debe, al menos en parte, a la utilización de vías de glucólisis anaerobia incluso en presencia de oxígeno. Otra llamada característica de las células neoplásicas es el aumento de la velocidad de transporte de glucosa.



Las mayores velocidades de metabolismo y crecimiento del tumor en expansión suponen un aumento de las necesidades de nutrientes contenidos en la sangre. Puesto que la difusión de solutos y de oxígeno se produce sólo en un espesor de escasos milímetros, muchos tumores de crecimiento rápido y poco vascularizados sufren necrosis de la zona central.

Casi todos los tumores que miden más de algunos milímetros de diámetro consiguen estimular el crecimiento de vasos sanguíneos no neoplásicos a partir del tejido vecino normal. La vascularización resultante de la masa tumoral (el proceso de neovascularización) se obtiene gracias a la liberación por las células neoplásicas de factores de crecimiento angiogénico polipeptídicos. Los lechos capilares así generados proporcionan también a las poblaciones tumorales un acceso directo a las vías de diseminación a regiones alejadas.

La invasión de tejidos adyacente y las metástasis a órganos distantes son las características más ominosas del tumor maligno. La capacidad de metastatizar es un fenómeno que requiere los siguientes pasos: 1) invasión de células tumorales en las estructuras adyacentes, como las membranas basales; 2) paso hacia la sangre o vasos linfáticos con liberación de células tumorales hacia la circulación (intravasación); 3) supervivencia de las células tumorales en la sangre circulante y suspensión de la vigilancia inmune; 4) escape de la circulación (extravasación), y 5) implantación de un tejido extraño con formación de un nuevo foco tumoral.

En algunos tumores, la células malignas se mezclan con las normales o las sustituyen, pero permanecen confinadas en el plano en el que originaron, sin romper la membrana basal ni pasar al tejido adyacente. Estos tumores se denominan carcinomas *in situ* y metastatizan con muy escasa frecuencia.

Todos los carcinomas nacen de las capas de células epiteliales que reposan sobre una membrana basal compuesta por proteoglicanos denso;



esta membrana basal constituye una barrera a la diseminación precoz del tumor. Los tumores invasores suelen secretar enzimas, incluidos diversos tipos de colagenasa, heparinasa y estromelisin, capaces de degradar esta barrera física. La expresión de tales enzimas podría ser un paso indispensable en la invasión de las estructuras y capas celulares adyacentes y, por consiguiente, de la circulación.

Cuando el tumor erosiona la pared de un vaso sanguíneo o linfático, varias células tumorales aisladas o un pequeño grupo de ellas puede desprenderse y circular por el organismo en forma de émbolo, a menudo englobadas en una masa de fibrina o agregados de plaquetas que las protegen de la destrucción por el sistema inmune. La presencia de células tumorales en la circulación no garantiza la formación de focos metastásicos, puesto que su supervivencia en la sangre suele ser muy baja.

Las células de muchos tipos tumorales poseen la capacidad de anidar en órganos específicos. Las células tumorales son capaces de expresar un determinado patrón de metástasis, que al menos en estos casos, parece genéticamente determinado. No se sabe con seguridad como surgen estos patrones, pero se ha encontrado indicios de que las células tumorales pueden responder a ciertas señales quimiotácticas liberadas por algunos tejidos. Así, una célula tumoral puede viajar por la circulación sanguínea o linfática hasta recibir la señal apropiada y verse estimulada a unirse a la pared vascular y extravasarse al lecho de un tejido. Recientemente, se ha identificado receptores específicos en la superficies de células neoplásicas metastatizantes que parecen desempeñar papeles importantes en la capacidad de estas células para adherirse a las estructuras complementarias presentadas por células endoteliales de determinados órganos.

Los datos experimentales sugieren que los cambios neoplásicos del fenotipo celular son consecuencia directa de las alteraciones del genoma de la célula. Las teorías genéticas del origen del Cáncer contrastan con una



teoría alternativa según la cual el Cáncer se debe a cambios de los circuitos reguladores no genéticos que se producen sin modificar el genoma celular...(19)

La base más firme de la teoría del origen genético del Cáncer procede de la observación de que los agentes que se sabe lesionan al ADN (mutágenos) actúan con frecuencia como carcinógenos.

Surgió el concepto de que los progenitores de las células tumorales sufren distintas alteraciones genéticas productoras de genes mutantes, cuya expresión es la que dicta el fenotipo maligno de la célula. Estos cambios genéticos se producen en las células de los órganos dianas en los que se desarrollan eventualmente los tumores y se denominan mutaciones somáticas, para distinguirlos de las mutaciones que tienen lugar en la células germinales y se transmiten de un individuo a otro y su descendencia.

Su conocimiento comenzó gracias, al trabajo de algunos virus tumorales, tales como los pequeños virus ADN SV40 y poliomavirus. En 1960, se comprobó que estos virus podían infectar y transformar los cultivos de células de roedor, provocando estados tumorígenos. Ello demostró que el proceso de conversión neoplásica de la célula, que hasta entonces se creía específico de los complejos tejidos de un animal, podía producirse también in vitro. Se observó que las células transformadas resultantes conservaban algunos genes víricos con su ADN y que la presencia continua de algunos genes era imprescindible para que las células siguieran presentado sus rasgos neoplásicos. Se hizo evidente que los oncogenes víricos dirigían las propiedades malignas de las células: iniciaban el proceso de transformación y su presencia permanente era necesaria para el mantenimiento de este estado de transformación.

Algunos investigadores plantearon que esta explicación podría ser trasladada a las células tumorales humanas, que no mostraban oncogenes víricos existentes: quizás un pequeño número de genes mutantes podía



actuar como oncogenes para inducir las muchas aberraciones del comportamiento que revelan las células neoplásicas. Se comprobó que el oncogén utilizado por este último virus para transformar las células surgía de algunos de los genes normales de la célula. Ello hizo comprender, a su vez, que el genoma debe contener un gen normal, que por acción del retrovirus se convierte en un oncogén activo, inductor de la transformación. Por extensión, el genoma de los mamíferos pudiera contener no sólo un gen, sino varios, cada uno capaz de activarse y convertirse en un potente oncogén.

La evidencia original de que genes específicos tienen un papel en la carcinogénesis provino del estudio de virus cuyo genoma es de ARN y son capaces de producir tumores.

Estos virus solo poseen cuatro genes: dos que codifican para proteínas estructurales y un tercero que codifica para una proteína con actividad enzimática de síntesis de ADN a partir de una molécula de ARN (transcriptasa inversa). La actividad de la enzima permite al virus que el ADN producido se integre al genoma de célula huésped. Un cuarto gen otorga a estos virus la capacidad de inducir tumores in vivo y transformar células in vitro (las células pierden su capacidad de inhibición de crecimiento por contacto). Estos genes con capacidad transformante, fueron llamados oncogenes virales (v-onc). Poco tiempo después se descubrió que existían representantes homólogos en los genes de las células tumorales, los cuales se identificaron como oncogenes celulares (c-onc). De manera habitual, los oncogenes celulares no poseen capacidad transformante en su estado nativo y se denominan protooncogenes para distinguirlos de los oncogenes celulares que si la presentan.

En 1970 se lograron importantes avances en la búsqueda de los oncogenes de las células cancerosas obtenidas de tumores humanos o de tumores inducidos por medios químicos.



Una de las estrategias empleadas para detectar oncogenes en tumores de origen no vírico consistió en extraer el ADN de las células cancerosas e introducirlo en células receptoras no transformadas, a través del procedimiento conocido indistintamente como transferencia o transfección de genes. En ciertos casos, la célula receptora, adopta algunos de los rasgos neoplásicos que había presentado la célula donante del ADN. Esto llevó a una conclusión sencilla pero importante: La información que codifica el comportamiento canceroso puede pasar de célula a célula a través de las moléculas de ADN. Ello implica que en las moléculas de ADN transferidas deben conectarse varios inductores del Cáncer: los oncogenes. Puesto que estos oncogenes no pueden detectarse en el ADN de las células normales, resulta evidente que su aparición de las células cancerosas forma parte de los procesos que producen el estado maligno.

El pequeño oncogén puede provocar profundos cambios en la célula, induciendo la modificación de su forma, su secreción de factores de crecimiento, su pérdida de inhibición por contacto, su independencia del anclaje, su mayor transporte de glucosa y otros numerosos cambios entre los que se encuentran, en muchos tipos celulares, la tumorigenidad y la capacidad de metastizar.

Un protooncogen es un gen normal con la capacidad para adquirir capacidad oncogénica después de sufrir las adecuadas mutaciones de su secuencia de ADN. La participación de los protooncogenes en el cáncer se produce únicamente a consecuencia de accidentes genéticos poco frecuentes que causan una desregularización de su función y, con ello, la consiguiente desregularización del complejo aparato responsable de controlar el crecimiento celular.

Muchos de los oncogenes identificados en los tumores humanos se conocían ya, gracias a los trabajos efectuados sobre ARN virus tumorales (retrovirus). Como se ha indicado, muchos virus tumorales contienen



oncogenes como parte de su genoma y los utiliza para transformar a la células a las que infecta. En particular se comprobó que los oncogenes retrovíricos derivan, en última instancia, de protooncogenes celulares normales. Se sabe ahora que, durante un paso infeccioso por las células los retrovirus pueden seleccionar e inmovilizar los protooncogenes que se residen en el genoma huésped infectadas. Estos genes adquiridos, transportados ahora en el genoma vírico, adoptan el papel de oncogenes y son los responsables de las propiedades tumorigenas de estos virus híbridos.

Se vio que muchos de los oncogenes identificados originalmente en virus de asociación con diversos retrovirus se activaban a través de mecanismos mutacionales no víricos de los tumores humanos. El oncogén *Ha-ras*, asociado primero al retrovirus del carcinoma de rata, está íntimamente emparentado con el oncogén de carcinoma de vejiga EJ/T24. El oncogén *myc*, descubierto en el contexto del genoma del virus de la mielocitomatosis aviar se observó, en su forma activada, en muchos linfomas de Burkitt. El oncogén *abl* del virus de la leucemia murina de Abelson se descubrió en forma de oncogén activado en muchas, sin todas, las leucemias mieloides.

Son varios los mecanismos mutacionales somáticos que produce los oncogenes activados. La mutación responsable del oncogén del carcinoma de vejiga resultó sorprendentemente útil: el cambio de una sola base en su total de 6.000 bases que constituyen el protooncogén original. Esta mutación puntual afectaba, a su vez, a la secuencia de aminoácidos de la proteína especificada por el gen. Esta proteína estructuralmente alterada es la molécula que influye en última instancia en el metabolismo celular y que induce la malignidad de la célula.

Los oncogenes como *myc* o el emparentado *N-myc* adquiere sus propiedades malignas mediante mecanismos que influyen en el grado de



expresión de las proteínas codificadas aunque no modifican la estructura de sus proteínas. Con frecuencia, el número de copias del gen *N-myc* de las células del neuroblastoma de la infancia está amplificado superando en muchas docenas su número diploide normal. Este estado de amplificación muestra a menudo correlación con un mal pronóstico, por lo que se admite que la amplificación de *N-myc* es una causa importante de agresividad de estos tumores.

La amplificación podría ser un indicador diagnóstico útil y una posible explicación de la gravedad metastásica de las células tumorales.

Se comprobó que un solo oncogén era capaz de inducir la transformación de la célula enteramente normal en una célula radicalmente maligna. Pero por el contrario, la acción de un oncogén único suele inducir tan solo una conversión parcial hacia la malignidad. Este fenómeno se demuestra claramente introduciendo oncogenes únicos en células normales recientemente cultivadas de un tejido normal o de un embrión. Por ejemplo, cuando se introduce un oncogén *ras* originado en un tumor humano en un cultivo monocapa de fibroblastos de embrión de rata, las células receptoras pueden mostrar independencia del anclaje, pero no pueden formar tumores al ser inoculadas en animales huésped.

El oncogén *myc* tiene efectos muy distintos en el fenotipo celular. Las células portadoras del oncogén *myc* pueden ser capaces de crecer indefinidamente en cultivo, pero no son tumorígenas. Solo se producen tumorogénesis plena cuando se introducen simultáneamente los oncogenes *myc* y *ras* en estas células embrionarias.

La regulación de la proliferación de células de mamíferos parece estar organizada de tal forma que los oncogenes únicos no pueden inducir la plena conversión a la malignidad. Este fenómeno actúa como mecanismo protector de células normales, en las que proviene el desarrollo de tumores en los casos en que un accidente genético hace surgir oncogenes únicos.



Cada oncogén puede inducir tan solo un subgrupo de los cambios que se asocian con la malignidad plena; la acción concertada de varios pueden dar, como resultado final, una célula altamente maligna. En el caso del par *ras-myc*, el oncogén *ras* puede inducir la independencia del anclaje y la secreción del factor de crecimiento, mientras que el oncogén *myc* puede inmortalizar las células, ambas respuestas abarcan muchos de los aspectos muy importantes de la desregularización que se observan en las células neoplásicas.

Parece que cada uno de los escalones por los que debe pasar la célula en su progresión desde la normalidad hasta la malignidad depende de un cambio genético definido, a menudo consiste en crear un oncogén como *myc* o *ras*. El número exacto de etapa diferentes necesarias para la tumorigénesis humana no se conoce con seguridad, y en casi todos los casos también se desconoce la naturaleza exacta de las mutaciones genéticas que participan en su definición. Una excepción de esta regla es el carcinoma de colon humano, en los que se ha estudiado los cambios histopatológicos que tienen lugar desde la célula epitelial colónica normal hasta la célula del carcinoma maligno, en relación con las diferentes lesiones del genoma de estos distintos tipos celulares. Los pólipos adenomatosos iniciales presentan lesiones en el gen *APC* (adenomatous Polyposis coli: poliposis coli adenomatosa); más tarde muestran mutaciones adicionales de sus genes *K-ras*; los carcinomas también tienen lesiones de sus genes *DCC* (deleted in colon carcinoma, de lesionado en el carcinoma de colon) y *p53*. Estas asociaciones no son absolutas pues en algunos de estos tumores colónicos se ha observado otras vías genéticas para llegar a la malignidad plena.

Resulta interesante observar que, de estos 4 genes implicados, sólo uno es oncogén; los otros tres son genes supresores tumorales.



Los oncogenes son solo una de las distintas clases de elementos genéticos que intervienen en la tumorigenesis. Otro grupo, conocido indistintamente como supresores tumorales o anti-oncogenes, parece tener una importancia equivalente. Los genes supresores tumorales parecen actuar en la célula normal restringiendo o reprimiendo dicha proliferación. (g).

Normalmente los antioncogenes o genes supresores dirigen la síntesis de proteínas vitales para la función celular e intervienen en el control de crecimiento de las células. Cualquier mutación que altere la función del antioncogén contribuya a la formación de tumores malignos al perderse el control de la división celular.

Estos genes inhiben el desarrollo de los tumores y se presentan en muchas células normales. La mutación de uno o ambos alelos normales pueden conducir a una neoplasia, aunque el mecanismo exacto aún se desconoce. Se ha caracterizado varios genes supresores y el tipo de cáncer que se desarrolla como resultado de su tipo de inactivación; por ejemplo, mutaciones en el gen *rb* producen retinoblastoma y posteriormente cáncer de vejiga. Por otra parte, el cáncer de colón, mama, glioblastoma y otros surgen de alteraciones en el gen *p-53*. Las mutaciones en genes supresores también pueden contribuir a la transformación maligna de las células. El gen frecuentemente mutado es *p-53*, y se relaciona con gran cantidad de tipos de cáncer...(15)

El gen *p53*, es un gen supresor tumoral localizado en el brazo corto del cromosoma 17. La proteína traducida tiene un peso molecular de 53.000 dalton. Otros mecanismos importantes es el control de la apoptosis.

El *p53* se puede inactivar por una cantidad de mecanismos. Las mutaciones somáticas de este gen son los cambios genéticos más comunes en el ser humano...(2)

Este gen codifica para una inhibidor de cinasa dependiente de ciclina que evita que la célula entre al ciclo celular y se divida. Cuando *p-53* está



mutado, el control del ciclo celular se pierde y ello ocasiona tumorogénesis...(8)

El p53 normal puede servir como policía molecular, que impide la progresión del ciclo celular cuando la maquinaria celular vital, como el ADN, se ha lesionado por radiación, quimioterapia, u otros agentes. La célula puede reparar entonces el ADN, antes de completar el ciclo celular. Si la reparación fracasa en células programadas para proliferar, p-53 puede desencadenar un suicidio celular por apoptosis...(9)

Se ha confirmado el papel de p53 en estado anormal en la tumorogénesis oral...(12)

Las mutaciones en p53, que se han observado, se encuentran relacionadas con lesiones displásicas orales. Estas mutaciones preceden a los cambios histológicos y son proporcionales al grado de displasia encontrándose especialmente en las eritroplasias...(30)

Los protooncogenes intervienen en el desarrollo del Cáncer a través de sus alelos imperactivos o desregularizados. Por el contrario, los genes supresores tumorales participan en la tumorogénesis cuando sufren inactivación genética. Las mutaciones de pérdida de función que afectan a las dos copias repetidas de estos genes sirven para eliminar una barrera normal al crecimiento celular, liberando a su vez la proliferación clonal que produce la formación de una masa tumoral.

Las mutaciones inactivadoras ocurren con mucha más frecuencia que las mutaciones orientadas capaces de activar los protooncogenes, incrementando la probabilidad de que los genes supresores tumorales intervengan en la patogenia del Cáncer.

Los alelos inactivos de los genes supresores tumorales pueden producirse de 2 maneras: pueden ser creados a través de una mutación somática que tiene lugar en el órgano diana, o puede ser transmitido a lo largo de la línea germinal, encontrándose en el concepto y posteriormente en



todos los tejidos del organismo. Este último caso, puede aparecer una predisposición congénita al cáncer porque uno de los dos acontecimientos mutacionales necesarios para bloquear las dos copias homólogas ya han tenido lugar en todas las células del órgano diana.

El mecanismo más simple de inactivación de ambas copias de un gen supresor tumoral como *Rb* implica la inactivación inicial de un alelo y la posterior sustitución del alelo salvaje superviviente por una copia duplicada del alelo mutante. Los procesos que producen la homocigosis (dos versiones idénticas) de este gen pueden inducir también la homocigosis de otros genes íntimamente emparentados en el mismo cromosoma. Los investigadores han buscado en los genomas de las células tumorales, regiones que fueran inicialmente heterocigotas para distintos indicadores genéticos antes de la tumorigénesis y que hayan pasado a la condición homocigótica durante el proceso de progresión del tumor.

Aunque en términos generales no está demostrado, se supone que esta reducción a la homocigosis refleja una pérdida de función de genes supresores tumorales específicos que, a su vez, desencadenan el desarrollo del Cáncer. El conjunto, de los oncogenes y los genes supresores tumorales parecen constituir los dos grupos principales dentro del conjunto de elementos genéticos que participan en la formación de los cánceres...(19)

3.2 INMUNOLOGÍA DEL CÁNCER BUCAL

La inmunología tumoral comprende la amplia variedad de interacciones entre el sistema inmune y los tumores, otorgando especial importancia al papel que desempeña el sistema inmune a la resistencia, al desarrollo o al crecimiento progresivo del cáncer y a la forma en que puede manipularlo para aumentar esta resistencia. La inmunología tiene también importantes aplicaciones en el inmunodiagnóstico del cáncer y en el



conocimiento de las alteraciones de la inmunidad que aparecen en los pacientes con tumores malignos...(19)

La inmunología de los tumores es el estudio de: 1) propiedades antigénicas de la célula transformada, 2) respuestas inmunitarias del huésped contra estas células tumorales, 3) consecuencias inmunitarias, para el huésped, del crecimiento de células neoplásicas, y 4) medios por los cuales se puede modular el sistema inmunitario para que reconozca células tumorales y promueva erradicación del tumor. Una función importante del sistema inmunitario, es proporcionar protección contra el crecimiento de células neoplásicas.

Las células tumorales presentan problemas especiales para el sistema inmunitario del huésped, más allá de aquellas que son presentadas por otros antígenos autoreplicantes como bacterias.

El proceso que hace a la célula cancerosa diferente de las normales deberá ayudar a comprender como estas células transformadas pueden ser susceptibles a la destrucción y regulación del sistema inmunitario.

Los efectos versátiles del Cáncer reflejan en gran parte el crecimiento ilimitado de células tumorales que invaden localmente y rompen el tejido normal, así como las metástasis y crecimientos a órganos distantes.

La transformación de célula normal a maligna, puede resultar de varias causas distintas, cuya naturaleza particular puede ayudar a determinar si el sistema inmunitario es capaz de controlar el crecimiento de células tumorales. Estos eventos transformantes pueden presentarse de manera espontánea por mutaciones al azar o rearreglo de genes; de modo alterno, pueden ser inducidos por carcinógenos químicos, físicos o virales.

Se ha encontrado que los hidrocarburos aromáticos policíclicos del oílín y alquitrán son una clase principal de carcinógenos. La segunda clase principal de carcinógenos, son las aminas aromáticas, las cuales se



identificaron después de la observación de una alta frecuencia de Cáncer de la vejiga entre los trabajadores que usaban colorantes de anilina.

La evidencia de inducción tumoral por carcinógenos físicos, se incrementó con rapidez después del descubrimiento de los rayos X y la radioactividad. La radiación ionizante quizá lesione de manera directa el ADN celular lo que da por resultado, rupturas de cromosomas, y rearrreglos anormales. Otro carcinógeno físico, es la radiación ultravioleta que induce Cáncer cutáneo en las partes expuestas al sol en particular en gente con xeroderma pigmentoso, enfermedad en la cual existe un mecanismo defectuoso de reparación para el ADN que provoca radiación UV.

El campo de la inmunología de los tumores se basa en gran parte a la suposición de que los tumores expresan antígenos que permiten la separación inmunitaria de células malignas y células normales.

Los tumores expresan antígenos que puedan inducir respuestas inmunitarias humorales y celular en el huésped, y han dilucidado muchas de las razones que subyacen a la respuesta inefectiva y, a menudo, deseable en el huésped primario. Los antígenos humorales relevantes caen en 2 categorías principales: antígenos únicos específicos del tumor, que se encuentran sólo en las células tumorales y, por lo tanto, representan los blancos ideales para un ataque inmunitario. En contraste, los determinantes antigénicos relacionados con el tumor se encuentran en las células tumorales y también en algunas normales, pero las diferencias cualitativas y cuantitativas de expresión de antígeno permite el uso de estos antígenos para distinguir células tumorales de células normales. La respuesta del huésped contra antígenos tumorales es mucho más probable con antígenos únicos específicos del tumor.

Se ha encontrado gran variedad de antígenos tumorales en tumores espontáneos e inducidos de manera experimental. Aunque la expresión de estos antígenos debe reflejar un cambio heredable relacionado con la



transformación en el material genético de las células, hay muchos mecanismos moleculares diferentes, que pueden dar como resultado la producción de un antígeno tumoral. El mecanismo más directo es un efecto transformador que ocasiona la producción de una nueva proteína, tal como ocurría después de la infección por retrovirus, con la introducción de un nuevo material genético y expresión subsecuente de proteínas virales. Los antígenos tumores únicos también podrían resultar del producto único de degradación de proteínas celulares anormales, que son aberrantes debido que están truncadas, a la glucosilación.

Los antígenos tumorales únicos son antígenos que se pueden detectar sólo en células tumorales. Los antígenos tumorales únicos mejor estudiados son los neoantígenos, expresados sobre tumores inducidos en ratones por virus oncogénicos o por carcinógenos químicos.

Los tumores espontáneos, pueden haber sido inducidos por exposición a carcinógenos ambientales, no tienen marcadores antigénicos predecibles y, por lo tanto, ha sido más difícil de estudiar. Los avances recientes en la tecnología han hecho posible expandir células T de baja frecuencia reactivas al antígeno, y células B formadoras de anticuerpos de los individuos que tienen tumor. Estas mediciones han permitido la identificación de células T específicas contra el tumor y anticuerpos derivados de los ganglios linfáticos donde drenan los tumores de pacientes con melanoma, Cáncer de mama, leucemia, linfoma, y Cáncer pulmonar, así como ganglios linfáticos después de inmunizar con células de carcinoma de colon humano en acción con inmunoadyuvantes, no ha sido posible aislar y caracterizar un antígeno único de tumor, inequívoco de los seres humanos.

Aunque no pueda ser posible detectar antígenos únicos de tumores en todos los tumores, muchos de estos muestran antígenos que los distinguen de las células normales. La identificación de antígenos relacionados con



tumores, ha progresado con rapidez con el advenimiento de la tecnología para generar y analizar anticuerpos monoclonales.

Los antígenos relacionados con tumor humano mejor caracterizados, son los antígenos oncofetales, los cuales se expresan durante la embriogénesis pero están ausentes, o son muy difíciles de detectar, en tejido normal adulto. El prototipo de este antígeno es el antígeno carcinoembrionario (CEA), glucoproteína que se encuentra en el intestino fetal y células de Cáncer de colon, pero no en células normales de colon de adulto.

Los antígenos de diferenciación y específicos de linaje celular, los cuales están presentes en células adultas normales, pueden expresar de manera aberrante en algunas células tumorales.

Muchos otros antígenos relacionados con tumores, cuya función es desconocida pero están muy limitados en su distribución tisular en las células normales, se han identificado ahora con antígenos monoclonales.

La respuesta de células T es sin duda alguna, la más importante de las respuestas del huésped para el control del crecimiento de las células tumorales antigénicas; es responsable de la muerte directa de células tumorales y activación de otros componentes del sistema inmunitario. La inmunidad de células T contra los tumores refleja la función de dos subgrupos de células T: células T restringidas por antígeno clase II que representan gran parte de las células T cooperadoras tipo CD4, que median su efecto por la secreción de linfocinas para activar otras células efectoras e inducen respuestas inflamatorias; La células T restringidas por el antígeno clase I, que representan gran parte de las células T citotóxicas tipo CD8 que también pueden secretar linfocinas, pero que median sus efectos principalmente por lisis directa de células tumorales...(34)

Parece ser muy variable la participación precisa de cada uno de los subgrupos de células T y la función de células T en la respuesta antitumoral,



por las células específicas de T de cada subgrupo son capaces de mediar erradicación tumoral, y se han detectado en sangre periférica de pacientes individuales y en células que infiltran los tumores humanos. Ya que la mayoría de las células tumorales expresan moléculas MHC clase I pero no clase II, el subgrupo T cooperadoras tipo CD4 no puede conocer de modo directo estas células tumorales. Por lo tanto, las respuestas de células T cooperadoras tipo 4 son dependientes de las células presentadoras de antígenos como macrófagos, para presentar los antígenos tumorales relevantes en el contexto de moléculas clase II para activación.

Después del desencadenamiento por el antígeno específico, estas células T secretan linfocinas y activan células T citotóxicas tipo CD8, macrófagos, células NK (células asesinas naturales), células B, y pueden producir otras linfocinas como linfotoxina o factor de necrosis tumoral (TNF), que pueden producir lisis directa de las células tumorales en contraste con las células T cooperadoras tipo CD4, el subgrupo de células T citotóxicas CD8 es capaz de reconocer y matar directamente células tumorales blanco al romper su membrana y su núcleo. Sin embargo, solo una pequeña fracción de células T restringidas por antígeno clase I, son capaces de proporcionar funciones colaboradoras y, de esta manera, las respuestas efectivas de células T en general dependen de respuestas de células T restringidas por clase II para proporcionar los factores colaboradores necesarios para activar y promover la proliferación de células citotóxicas CD8.

La función potencial de las respuestas del huésped en la inmunidad humoral contra el tumor, se ha señalado por la detección ocasional de anticuerpos reactivos al tumor en el suero de los pacientes, los estudios recientes en los cuales se forman hibridomas o líneas de células B a partir de células B, derivadas de ganglios linfáticos que drenan tumores humanos, han sugerido que estos tumores pueden despertar con frecuencia respuesta de anticuerpo contra antígenos relacionados con tumor. Además de los



anticuerpos secretados que pueden contribuir al crecimiento tumoral, las células B con inmunoglobulina de superficie que reacciona con antígenos tumor, pueden ser también importantes en la captación, procesamiento y presentación de antígenos tumorales para inducción de respuestas de células T contra el tumor.

Los anticuerpos fijadores del complemento se unen a la membrana de la célula tumoral y promueven la unión de componentes del complemento que crean poros en la membrana, ocasionando ruptura celular debido a la pérdida de la integridad osmótica y bioquímica. Un mecanismo alternativo es la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC), en la cual los anticuerpos, generalmente la clase IgG, forman un puente intercelular al unirse a través de la región variable, y a través de la región Fc a las células efectoras que expresan receptores para éste. Hay muchas células efectoras potenciales que pueden mediar el evento lítico, incluyendo las células asesinas naturales (NK) y células asesinas, macrófagos y granulocitos.

El ADCC es un mecanismo lítico más eficiente *in vitro* que la citotoxicidad mediada por complemento, y requiere menos moléculas de anticuerpo por célula para matar. Los estudios de inmunoterapia con anticuerpos monoclonales de diferentes isotipos (y por lo tanto; diferentes capacidades para fijar complemento o mediar ADCC), también han sugerido que el ADCC puede ser el mecanismo efector más importante *in vitro*.

Las células NK pueden matar un amplio rango de células tumorales *in vitro*, aunque no está bien definido el mecanismo mediante el cual las células NK reconocen y lisan de manera preferencial a las células transformadas más que las normales, y la captación parece reflejar el uso de las clases de moléculas de adherencia de superficie, más que reflejar la presencia de un receptor específico para el antígeno.

Estudios recientes han demostrado que el incremento de la actividad de NK en los órganos viscerales incrementa la resistencia al crecimiento de



metástasis. Las células NK pueden representar una primera línea de defensa del huésped contra el crecimiento de células transformadas, en el sitio primario o en los sitios metastásicos, así como proporcionar un mecanismo efector proporcionado por células T para suplementar las respuestas antitumorales específicas.

Las células citotóxicas naturales (NC) matan un rango un poco diferente de células tumorales del de las células NK, son resistentes a glucocorticoides, y responden a IL-3. Las células asesinas activadas por linfocinas (LAK), pueden inducirse por dosis muy altas de IL-2, tienen heterogeneidad fenotípica (incluyen células NK y otros tipos de células), y matan un rango mucho más amplio de células tumorales del de las células NK, pero aún deberá ser elucidada su función durante las respuestas fisiológicas antitumorales.

Los macrófagos son importantes en la inmunidad tumoral como células presentadoras de antígenos para iniciar la respuesta inmunitaria, y son células efectoras potenciales para mediar la lisis tumoral. Los macrófagos en reposo no son citolíticos para las células tumorales in vitro. Pueden volverse citolíticos si se activan con factores activadores de los macrófagos (MAF). Las células T secretan MAF después de una estimulación específica de antígeno, y por lo tanto, la aparición de los macrófagos como células efectoras puede detener de la inmunidad celular. Esto se apoya en los estudios que muestran que los macrófagos aislados de tumores inmunogénicos que están en regresión, presentan actividad tumoricida, mientras que los macrófagos aislados de los tumores en progreso no inmunogénicos, en general no muestran actividad citotóxica. Las linfocinas de células T con actividad MAF incluyen interferón gamma, TNF, y IL-4, y factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos.

No están bien definidos los mecanismos mediante los cuales los macrófagos reconocen células tumorales y median la lisis. Los mismos que



con las células NK, los macrófagos activados se unen y lisan a células transformadas con marcada preferencia sobre las células normales. La unión por medio de macrófagos activados es un proceso dependiente de energía que también dependen de estructuras de membrana sensibles a la tripsina. Se pueden despertar varios mecanismos diferentes de modo selectivo dependientes del MAF mediante el cual los macrófagos pueden provocar lisis. Estos incluyen transferencia celular de productos lisosomales, producción de superóxido, liberación de proteasas naturales y secreción de la monocina TNF.

La vigilancia inmunitaria del huésped, es un sistema inmunitario mediante el cual se proporciona al cuerpo la función de vigilancia para reconocer y destruir células tumorales inmunogénicas de desarrollo frecuente, el fracaso para demostrar un incremento en la aparición de tumores inmunogénicos en individuos inmunodeficientes capaces de rechazar tumores, ha modificado los puntos de vista de la vigilancia inmunitaria. De esta manera, se piensa que la poblaciones efectoras como células NK, más que las respuestas inmunitarias específicas del antígeno del tumor, son las importantes en el rechazo de célula tumorales de reciente aparición. Deberá enfatizarse que las respuestas específicas de antígeno pueden proporcionar una función de vigilancia para el desarrollo de ciertos tumores, lo mismo que aquellas inducidas por virus oncogénicos ADN y ARN. El apoyo directo de la presencia de inmunidad contra tumores humanos incluye regresiones espontáneas de tumores y regresiones de lesiones metastásicas después de la eliminación de grandes tumores primarios.

Se han identificado muchos mecanismos potenciales que permiten escapar de la destrucción inmunitaria. Los análisis de células presentes en una masa tumoral sugieren una posible inmunoselección de células variantes, lo que a menudo señala la heterogenicidad respecto de la morfología y fenotipo de superficie. Algunas de estas diferencias son



dependientes del ciclo celular, pero otras son mutaciones al azar en la población celular proliferante. Sin importar la razón subyacente, si alguna de estas diferencias da como resultado reducción de la expresión de un antígeno tumoral reconocido por el sistema inmunitario, las células derivadas de esta clona pueden tener una ventaja selectiva. Más aún, al continuar el crecimiento de tales variantes tumorales, se transformarían en la población dominante, lo que hará más difícil identificar que se haya segregado una respuesta del huésped contra el tumor.

Hay varios mecanismos mediante los cuales la célula tumoral puede interferir de manera no específica con la expresión de la inmunidad del individuo. Algunas células tumorales pueden liberar factores solubles que supriman directamente la actividad inmunitaria. Quizá el fenómeno mejor estudiado es la inhibición de respuestas inmunitarias de macrófagos obtenidos de sujetos que poseen tumores en desarrollo. Esto parece estar mediado en gran parte por la secreción de prostaglandinas, y el tratamiento *in vitro* de los macrófagos con indometazina, inhibidor de la ciclooxigenasa que puede eliminar los efectos inhibidores.

La presencia de células supresoras (Ts) específicas del tumor, puede presentar la razón principal para las dificultades de detección inmunitaria específica contra el tumor en los pacientes con cáncer y la impresión que no se ha desarrollado ninguna respuesta. Inclusive, en muchos de los tumores en animales muy inmunogénicos estudiados en el laboratorio, la presencia de células de Ts prevendrá la infección de inmunidad específica de tumor en el individuo, si la presencia de inmunidad no se ha apreciado hasta que el tumor ha alcanzado un estado comparable a aquel en el cual se estudia a la mayoría de los pacientes. Más aún, los estudios recientes con células T clonadas de pacientes con melanoma maligno, han sugerido que las células Ts que disminuyen de manera específica la respuesta del individuo pueden estar presentes en los linfocitos que infiltran el tumor.



La presencia de un Cáncer puede inducir respuestas inmunes antitumorales en las que intervienen células T y células B productoras de anticuerpos o ambos tipos de células. En el Cáncer, la dirección de la modulación funcional inmune es, en general, negativa, con depresión de distintas actividades inmunológicas, lo que se ha atribuido, en parte, a la liberación de factores inmunosupresores por las células tumorales y a la estimulación de las células T o macrófagos supresoras.

Los distintos defectos detectados en la competencia inmunológica de algunos pacientes portadores de tumores afectaban a la mayoría de los componentes del sistema inmune. Se han descrito una disminución de la reactividad celular inmune, que se refleja in vivo en las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada e in vitro en las respuestas linfoproliferativas a los mitógenos o a los aloantígenos, una disminución de la capacidad de respuesta de los macrófagos y una reducción en la actividad NK.

Las alteraciones observadas han sido más constantes en pacientes con enfermedad metastásica avanzada, pero en algunos estudios se han observado anomalías incluso en los primeros estadios de la enfermedad o en pacientes sin tumores detectables. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada al dinitroclorobenceno, que consiste en una sensibilización por una gran dosis de antígeno y una estimulación, dos semanas después, con una baja dosis, la resistencia de algunos pacientes con Cáncer a la sensibilización se ha utilizado como útil indicador pronóstico de enfermedad no extirpable o de recidiva precoz después de la cirugía.

Se ha utilizado los análisis in vitro de la inmunidad celular para detectar una disminución de la reactividad en los pacientes con Cáncer, lo que muestra signos de depresión inmune en pacientes con enfermedad localizada.



Los análisis diseñados para detectar alteraciones sutiles de las respuestas linfoproliferativas a los mitógenos y a los antígenos y la normalización de los procedimientos para comprobación y análisis de los datos han aportado pruebas sustanciales de que en los pacientes con enfermedad localizada o precoz existe ya una depresión inmune.

Investigaciones más recientes han sugerido que las malas respuestas linfoproliferativas de algunos pacientes con Cáncer pueden atribuirse a una disminución de la capacidad para producir IL-2 y de expresión de los receptores de IL-2 en las células T que potencialmente puedan responder a ella. Se ha observado una disminución de la actividad NK en algunos pacientes con Cáncer.

Además de los análisis funcionales, la enumeración de las proporciones relativas y de los recuentos absolutos de las células T y B pueden ser útil para el inmunodiagnóstico, existen datos con muchos pacientes con Cáncer, alguno de ellos con enfermedad localizada, presentan menores porcentajes de subpoblaciones de células T, valorados por medio de la elevada afinidad por la formación de rosetas con hematíes de carnero o por citometría de flujo con anticuerpos frente a las células T CD4...(19)



CAPÍTULO IV

TIPOS DE CÁNCER BUCAL EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

4.1. CARCINOMA ESPINOCELULAR

El tipo más común de cáncer bucal es el carcinoma espino celular el cual se encuentra en 9 de cada 10 casos de malignidad. Es un tumor indiferenciado que se disemina por las estructuras vecinas, a menudo invade la base del cráneo y envuelve los nervios. Da metástasis a los ganglios linfáticos del cuello...(31)

4.1.1. ETIOLOGÍA: De todos los factores que se cree están involucrados en la etiología del Cáncer bucal, el que se considera el más importante es el tabaco. Todas las formas de tabaquismo, incluyendo el consumo de tabaco no fumado, se ha implicado sólidamente en el origen del Cáncer bucal. El consumo de tabaco no fumado en forma de rapé (machacado y finamente picado) o masticado. Al igual que el consumo del alcohol, ya que aumenta aparentemente el riesgo de desarrollar Cáncer pero es muy difícil de determinar al alcohol como un factor cancerígeno porque casi todos los pacientes con esta enfermedad presentan ambos hábitos. No obstante, la mayor parte de los expertos considera al alcohol al menos como inductor e incluso iniciador de la enfermedad. En forma simplista se considera que este efecto se debe a la capacidad de irritar a la mucosa y de actuar como solvente de carcinógenos.

Se piensa que algunos microorganismos participan en las causas del Cáncer bucal como se sugiere al hongo *C. Albicans*, presunción que se basa en su capacidad para producir un carcinógeno: la N-nitrosobencilmetilamina.

Por otra parte se encuentra una estrecha relación entre algunos tipos de virus y el Cáncer bucal como lo es el papilomavirus humano (HPV).

La deficiencia de hierro que acompaña al Síndrome de Plummer Vinson es la única alteración nutricional que se relaciona de manera



convinciente con el Cáncer. El Síndrome consiste en lengua eritematosa y adolorida, atrofia de la mucosa, disfagia y predisposición al carcinoma bucal de células escamosas.

La luz ultravioleta es un agente carcinógeno conocido como factor relevante en el carcinoma de células escamosas de piel y labios.

La irritación crónica se considera como modificador y no iniciador del Cáncer bucal. Es improbable que el traumatismo mecánico por dentaduras mal adaptadas, obturaciones dentales rotas y otros roces por fricción induzca Cáncer bucal. Sin embargo, si un Cáncer se inicia por otra causa, probablemente estos factores aceleren el proceso. También se considera que la higiene bucal deficiente posee un efecto modificador comparable...(26)

4.1.2. EPIDEMIOLOGÍA: De todos los factores que contribuyen al desarrollo del Cáncer, la edad que presenta el mayor riesgo, más del 95% del Cáncer bucal ocurre en personas de más de 40 años y el promedio de edad es en los 65 años...(31)

La proporción entre hombres y mujeres es ahora de casi 2 a 1; esta cifra fue anteriormente de 3 a 1 y el cambio se ha atribuido a un incremento del hábito de fumar en las mujeres y a las mayores expectativas de vida.

La tendencia de la supervivencia de pacientes con este proceso maligno ha sido más bien desalentadora durante los últimos decenios. Sólo mejoró ligeramente de 45 a 50%. Se estima que las tasas de supervivencia para personas de raza negra son significativas y consistentemente menor.

4.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Existe en la cavidad bucal una serie de factores evidentes que predisponen al desarrollo de esta afección y en especial las denominadas lesiones precancerosas sobre las que se desarrollan estas neoplasias...(26)

El Cáncer de la mucosa bucal propiamente dicha es, en esencia, asintomático en sus etapas iniciales, tienen una localización posterior. El tumor se suele presentar como una pequeña masa ulcerada e indurada, la



mayoría de las veces asociada con leucoplasia o, muy raras veces, con eritroplasia. A medida que el tumor se agranda, se traumatiza con facilidad durante la masticación y de ese modo se ulcera. A demás se infecta, y esto

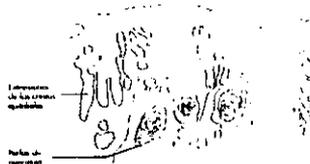
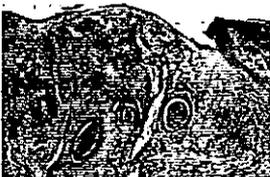


puede originar tumefacción de la mejilla seguida por dolor. A medida que el tumor se agranda se dificultan la apertura de la boca y masticación...(25)

Se originan en las mucosas que cubre a los maxilares, mucosas del seno, bóveda palatina, úvula, piso de la boca, lengua, carrillos y encías o de la piel de los labios y de la cara con mucha menor frecuencia pueden desarrollarse en los maxilares...(26)

El carcinoma de la mucosa bucal propiamente dicha puede llegar al surco bucal inferior. Con menos frecuencia se propaga por el surco bucal superior. Cuando ocurre en la mucosa bucal propiamente dicha y el surco bucal inferior el carcinoma puede invadir la piel y se abren fistulas múltiples...(25)

4.1.4. HISTOPATOLOGÍA: Son evidentes con frecuencia perlas de queratina y queratinización de células individuales. Es típica la invasión a estructuras subyacentes en la forma de pequeños nidos de células hiper cromatinas. Se observan variaciones considerables relacionadas con el número de mitosis,





pleomorfismo nuclear y cantidad de queratinización en los distintos tumores.

Una reacción inflamatoria significativa del huésped casi siempre se observa alrededor de los nidos de las células del tumor invasor. Linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, todos pueden encontrarse en gran número.

4.1.5. TRATAMIENTO: Generalmente el tratamiento de los cánceres bucales se hace con cirugía, radioterapia o ambas.

Las lesiones pequeñas de uno a dos centímetros se trata sólo con cirugía, la radioterapia se utiliza en caso de recurrencia pero también puede administrarse como único tratamiento ya que no produce deformaciones y psíquicamente no afecta mucho al paciente.

El tratamiento de las lesiones grandes es mediante cirugía seguida de radioterapia, también se recomienda la disección o radioterapia profiláctica del cuello a fin de eliminar metástasis...(31)

En igualdad de condiciones las tasas de curación son prácticamente similares, sobre todo en lesiones en etapa 1 y principios de la 2.

El carcinoma bucal suele ser resistente a medidas quimioterapéuticas. Aunque los fármacos anticancerosos pueden reducir el volumen del tumor y retardar su propagación, la profunda morbilidad relacionada con este tipo de terapéutica no justifica algunas veces su empleo...(26)

4.2. CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

El carcinoma de células basales es el Cáncer más prevalente de la piel y también de cabeza y cuello. La porción media de la cara es la región en la cual se encuentra la mayor parte de células basales.

4.2.1. ETIOLOGÍA: Se debe a la exposición solar, piel con pigmentación natural clara, síndromes hereditarios predisponentes, en el cual se encuentra el síndrome de carcinoma nevoide de células basales, en el cual los



individuos presentan gran número de queratoquistes odontógenos, anomalías del esqueleto y múltiples carcinomas de células basales y el síndrome de Gorlin y Goltz.

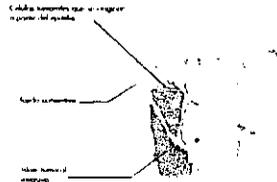
4.2.2. EPIDEMIOLOGÍA: La malformación se encuentra a menudo en pacientes con edad avanzada. Los hombres son atacados con mayor frecuencia que las mujeres, presuntamente a causa a una mayor exposición acumulativa al sol.

4.2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El carcinoma de células basales se presenta como una pápula o nódulo perlino duro, con vasos telangectásicos sobre su superficie. Con el tiempo, el centro del tumor se ulcera y desarrolla costras. El tumor muestra una naturaleza local destructiva, lenta pero inexorable. Algunas veces pueden reconocerse otras formas clínicas. La forma pigmentada del carcinoma de células basales se presenta de manera similar al tipo noduloulcerativo, con pigmentación melánica añadida en su interior o en la periferia. La forma superficial es una lesión eritematosa descamativa al nivel de la superficie de la piel y en ocasiones aparece como un proceso atrófico semejante a una cicatriz. La forma fibrosante del carcinoma de células basales consiste en una placa amarillenta indurada, en ocasiones un poco hundida o plana parecida a una cicatriz que crece de manera lenta o insidiosa en ausencia de traumatismo. El carcinoma de células basales posee en forma general un crecimiento lento y raras veces metastatiza, el pronóstico es muy bueno.





4.2.4. HISTOPATOLOGÍA: En el carcinoma de células basales, los nidos o cordones de células cuboidales se originan en la región de las células basales epidérmicas. Las células neoplásicas que rodean la periferia de los nidos y los cordones invasores suelen formar una palizada y con frecuencia son columnares. En algunos carcinomas infiltrativos de células basales se encuentran delgados nidos infiltrados en un estroma fibroso.



4.2.5. TRATAMIENTO: Se puede practicar diferentes procedimientos quirúrgicos (resección estándar con bisturí, criocirugía, electrocirugía, técnica de Mohs guiada con microscopio) e irradiación para matar el carcinoma de células basales. El tipo de tratamiento depende del tamaño y localización de la neoplasia así como la experiencia y habilidad del clínico...(26)

4.3. CARCINOMA DE LENGUA

Este es un tumor de bastante malignidad. Una de las causas de esta alta malignidad es que muchos casos de tumores son vistos cuando la lesión alcanza gran tamaño.

4.3.1. ETIOLOGÍA: Entre los factores etiológicos se incluyen el alcoholismo crónico, el abuso del cigarrillo, una higiene oral deficiente, traumas dentales prolongados, sífilis, síndrome de Plummer-Vinson, placas leucoplásicas...(10)

4.3.2. EPIDEMIOLOGÍA: Muestra predilección definida por hombres en los decenios sexto, séptimo y octavos de la vida.



4.3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El carcinoma de lengua casi siempre es asintomático. En las últimas etapas, cuando ocurre la invasión profunda, el dolor o la disfagia pueden ser quejas prominentes del paciente. Su aspecto clínico característico es el de una úlcera indurada con bordes elevados que no cicatriza. Algunas veces, la neoplasia puede presentar un patrón de crecimiento exofítico notorio y también uno endofítico.



La localización más común de Cáncer de lengua es la porción posterior del borde lateral. Sólo raras veces las anomalías de desarrollan sobre el dorso o la punta de la lengua. Alrededor de 25% de los cánceres de lengua surge en el tercio posterior o en la base de este órgano. Dichas anomalías son más problemáticas que otra debido a su avance asintomático en un área difícil de visualizar. De acuerdo con lo anterior, estas lesiones suelen estar más avanzadas o revelan metástasis regionales en el momento de su descubrimiento, lo que refleja un pronóstico bastante peor en comparación con las malformación con los 2 tercios anteriores.

La metástasis del Cáncer lingual son relativamente infrecuentes en el momento del tratamiento primario. Los depósitos metastásicos del carcinoma lingual se observan en ganglios linfáticos de cuello, casi siempre del mismo lado del tumor. Los primeros ganglio dañados son los submandibulares o yugulodigástricos en el ángulo de la mandíbula. Raras veces se pueden detectar depósitos metastásicos distantes en pulmón e hígado...(26)



4.3.4. HISTOPATOLOGÍA: Como la mayoría de los cánceres de la lengua se originan en el epitelio superficial, el tipo histológico más común es el carcinoma espinocelular...(25)

4.3.5. TRATAMIENTO: Tanto la cirugía resectiva amplia como la irradiación, pueden ser curativas para los tumores situados en los 2 tercios anteriores de la lengua. Se cree que en las lesiones grandes se debe efectuar glosectomía, disección radical del cuello y radioterapia posoperatoria. Debido a la alta frecuencia de ganglios linfáticos ocultos debe efectuarse de rutina una disección radical modificada del cuello, con preservación del nervio espinal y del músculo esternocleidomastoideo. Pero si hay ganglios positivos, debe efectuarse una disección radical clásica.

Si se decide por algún motivo no operar al enfermo, la radioterapia debe darse como tratamiento primario sino hay ganglios positivos, si hay ganglios claramente palpables se debe efectuar la disección radical del cuello con glosectomía o irradiación de la lesión en la lengua.

Las recidivas pueden ser tratadas con quimioterapia múltiple a base de 5 FU, adriamicina, metrotexate y bleomicina...(10)

4.4. CARCINOMA INTRAÓSEO

El carcinoma intraóseo es una lesión considera poco frecuente, que asienta en los huesos maxilares y se origina a partir de tejido odontogénico.

Para ser considerado como tal no debe haber ninguna evidencia histológica de origen en la mucosa bucal, nasal o sinusal, así como tampoco en piel y glándula salival...(28)

4.4.1. ETIOLOGÍA: Se ha descrito como una entidad definida, aunque es una enfermedad poco común. Los carcinomas se pueden encontrar dentro de los maxilares en una gran variedad de situaciones: invadiendo desde los tejidos blandos que los cubren; a través de la transformación maligna del revestimiento epitelial de los quistes odontógenos o no odontógenos; y de los



ameloblastomas; por las metástasis provenientes de los diferentes sitios, o, como en los casos del maxilar superior, a partir de los tumores primarios del seno maxilar. Sin embargo, esta lesión representa un carcinoma primario que se desarrolla dentro del hueso a partir de restos epiteliales odontógenos, como los restos de Malassez, o del epitelio incrustado a lo largo de la línea de los procesos embrionarios. Tal parece que gran parte de las lesiones son de origen odontógeno...(33)

4.4.2. EPIDEMIOLOGÍA: Afecta a hombres con mayor frecuencia que mujeres, la relación es de 3 a 1.

La edad de aparición más frecuente, es la quinta y sexta década de la vida.

4.4.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La localización más frecuente es la región mandibular posterior considerándose muy rara la localización en la región anterior del maxilar.

La sintomatología más frecuente es tumefacción y dolor simulando un proceso de origen dentario fundamentalmente de etiología infecciosa lo que provoca el retraso en el diagnóstico.

El examen radiográfico es el más efectivo en el diagnóstico sin embargo, las diferentes variaciones en cuanto forma y tamaño así como la delimitación de sus bordes los hacen normalmente distinguibles de cualquier otro tumor maligno o benigno.





Son de crecimiento lento, se presentan normalmente con unos bordes bien definidos mientras aquellos de crecimiento más rápido muestran unos bordes más irregulares...(28)

4.4.4. HISTOPATOLOGÍA: Casi la mitad de estas anomalías muestra formación de queratina y la otra mitad nidos de células epiteliales con palizada en la periferia...(26)



Tiene un patrón alveolar o plexiforme con células periféricas de la masa tumoral que muestran palidez, y se parecen de esta manera a un epitelio odontógeno. El tumor por lo general no queratinizado es el tipo de células basales, aunque en ocasiones se puede encontrar células espinosas. Las células tumorales muestran pleomorfismo nuclear e hiperchromatismo; la actividad mitótica varía según el caso...(33)

4.4.5. TRATAMIENTO: Respecto al tratamiento, este debe consistir en una resección radical de la lesión, complementándola o no con radioterapia o quimioterapia...(28)

4.5. CARCINOMA DE GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales se dividen en mayores: parótida, submaxilar y sublingual; y menores aproximadamente de 600 a 700 glándulas distribuidas en todas las vías respiratorias-digestivas altas, pero con predominio en el paladar.



4.5.1. CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE:

Es una lesión de glándulas salivales cuyo origen ha sido objeto de cierta controversia sobre todo por su conducta biológica y evolución natural. La evidencia apoya la opinión de que todos los grados de lesión mucoepidermoide son carcinomas potencialmente metastásicos. El nombre de este tumor refleja con precisión su estructura bifásica de células epidermoides y secretoras de moco. Las células neoplásicas mucosas contienen glucoproteínas neutras, mucinas ácidas y sulfomucinas; las células epidermoides contienen filamentos intermedios de queratina.

La prevalencia de carcinomas mucoepidermoides es más alta en los decenios tercero a quinto de la vida, con igual distribución entre los géneros.

El sitio más común de carcinoma mucoepidermoide es la glándula parótida donde se encuentran de 60 a 90% de estas anomalías.

Las manifestaciones clínicas del carcinoma mucoepidermoide dependen en gran medida del grado de malignidad. Los tumores con bajo grado de malignidad experimentan un período prolongado de crecimiento indoloro.

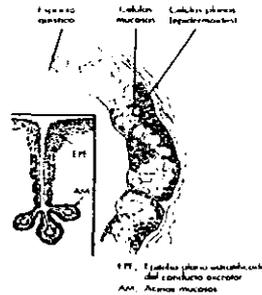
En la cavidad bucal el carcinoma mucoepidermoide casi siempre recuerda una extravasación o mucocele similar a la retención que a veces puede ser fluctuante como resultado de la formación de quistes. Los tumores con alto grado de malignidad, por otra parte, crecen con rapidez y muchas veces se acompañan de dolor y ulceración e mucosas.



En las glándulas salivales mayores, los tumores de grado alto puede presentar con evidencia de afección del nervio facial o signos obstructivos. En la mandíbula los carcinomas mucoepidermoides se originan en circunstancias poco habituales y casi siempre se detectan con anomalías radiotransparentes.



Histológicamente los carcinomas mucoepidermoides están por lo regular bien circunscritos, aunque la malformación típica infiltra al tejido adyacente. Las neoplasias se dividen en dos tipos de alto y bajo grado.



La mayor parte de las malformaciones mucoepidermoides de bajo grado se componen de células secretoras de moco dispuestas alrededor de estructuras microquísticas, a menudo entre mezcladas con células intermedias o epidermoides. Las células que contienen mucina se caracterizan precisamente por la mucina intracelular. La confluencia de quistes pequeños en espacios quísticos más grandes es típica de la



malignidad de bajo grado. Estos quistes pueden distender el tejido de apoyo circundante y romperlo, permitiendo el derrame de moco en los tejidos vecinos con una reacción inflamatoria reactiva concomitante.

Los procesos malignos de alto grado se distinguen por grupos de células neoplásicas más sólidos, con menos espacios quísticos y células mucosas. El número de células epidermoides e intermedias crece a expensas de las células mucosas más diferenciadas. Puede observarse pleomorfismo celular, hiper cromatismo nuclear y figuras mitóticas en estos tumores.

La incidencia de metástasis a ganglios linfáticos cervicales en carcinoma mucoepidermoide de la glándula parótida puede alcanzar hasta el 44%, para las anomalías de alto grado la tasa de supervivencia es sólo el 40%, mientras que para las de bajo grado es del 95%.

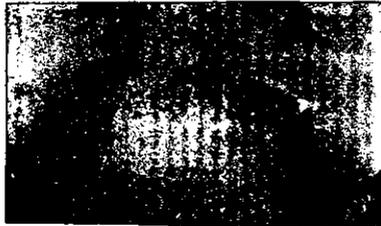
El tratamiento de la malignidad primaria es por lo general quirúrgico. Los procesos malignos de grado alto ameritan resección, a demás de radioterapia después de la operación del sitio primario...(26)

4.5.2. ADENOCARCINOMA:

Es una neoplasia maligna de glándulas salivales con características de adenocarcinoma. Se considera una de las neoplasias malignas de glándulas salivales más común después del carcinoma mucoepidermoide y de células acinares. Afecta más al género femenino que al masculino, ocurre alrededor de la quinta a la octava década de la vida, puede involucrar a la glándula submaxilar, sublingual y a las glándulas salivales intrabucales.



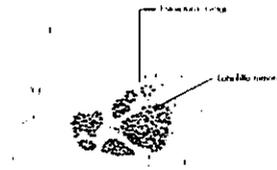
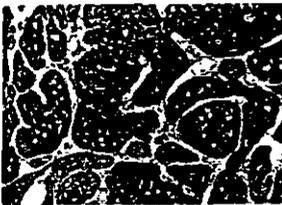
Clinicamente se presenta como una masa solitaria con o sin dolor, parálisis del nervio craneal y compromiso cutáneo.



Poco definida, infiltrativa, puede ser firme o dura, de color blanco y medir alrededor de 2 a 10 cm. de diámetro. Presenta hemorragia, necrosis y cambios quísticos.

Son tumores muy malignos y duros, fijos a todos los planos y puede ser papilar o secretor de moco. Frecuentemente dan metástasis a los ganglios linfáticos regionales.

Histológicamente es heterogéneo, aunque en general todos los patrones observables presentan glándulas con ausencia de diferenciación de células epidermoides. Es una anaplasia infiltrativa con un patrón de crecimiento variable; éste puede formar nidos sólidos, tubulares o que semejan cordones u hojas. Se puede observar una población destacada de células clara con un marcado pleomorfismo...(8)





Para tratarlos se requiere de una resección en bloque de la glándula y una disección radical del cuello del lado afectado...(10)

4.5.3. CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES:

Es una neoplasia distintiva originada en la glándula salival. El mayor número de casos se comunica en glándulas salivales mayores, en especial con la parótida. El supuesto origen del carcinoma de células acinares es la célula de reserva de los conductos intercalados, aunque hay razones para creer que la célula acinar retiene por sí misma el potencial de transformación neoplásica. Se ha sugerido que el carcinoma de células acinares puede representar una proliferación integrada de precursores intercalados acinares y, con menor frecuencia, células mioepiteliales. Los elementos neoplásicos se pueden organizar en una forma que simula la unidad acinar del conducto intercalado.

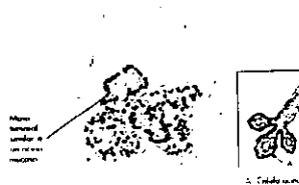
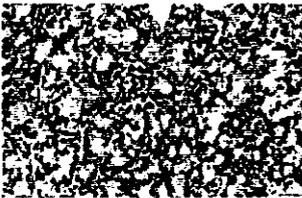
El carcinoma de células acinares puede presentarse en todos los grupos de edad, con su incidencia máxima entre los decenios quinto y sexto de la vida. No parece haber predilección por género. Un signo poco habitual es la frecuencia con que afecta ambas glándulas parotídeas, cerca de 3% de los casos. La mayor parte de las veces se desarrolla en el lóbulo superficial y el polo inferior de la glándula, casi todos los casos se presentan en el paladar y la mucosa bucal.





Los carcinomas de células acinares suelen presentarse como lesiones de lento crecimiento menores de 3 cm., de diámetro. Aunque no es indicador de pronóstico, el dolor es un síntoma inicial frecuente.

Histológicamente, al menos una tercera parte de los carcinomas de células acinares, se puede observar un notable patrón de crecimiento quístico. Son característicos lóbulos grandes o nidos de células tumorales con poco estroma interpuesto. Las células se disponen en general como masas sólidas con bordes rombos o agresivos. El patrón de crecimiento más común es el sólido, seguido muy cerca por un patrón trabecular.



El tipo predominante de célula es la acinar bien diferenciada con gránulos citoplásmicos que varían desde finamente difuso hasta grandes y burdos.

La resección es el tratamiento de elección. Por lo general, los carcinomas de células acinares rara vez generan metástasis, pero evidencian una forma tendencia a recurrir.

Los signos desfavorables para el pronóstico incluyen dolor o fijación al tejido circundante, invasión macroscópica del tumor al tejido adyacente y características microscópicas de atipia celular y mayor actividad mitótica...(26)



CAPÍTULO V

TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER BUCAL

En la rehabilitación del Cáncer los equipos oncológicos deben hacer frente a las necesidades físicas, sociales y emocionales de los pacientes y de sus familias. Dicha rehabilitación es a menudo necesaria durante meses o años a partir del momento del diagnóstico; requiere del esfuerzo del equipo y la colaboración del paciente, de su familia y del personal sanitario.

Algunos pacientes enfrentan bien la situación, pero otros la asumen mal o la rechazan de forma absoluta. La incapacidad para hacer frente a la enfermedad puede estar relacionada con el diagnóstico y dar lugar a la imposibilidad de aceptar su tratamiento o tolerar sus efectos secundarios. El paciente puede ocultar el diagnóstico a su familia o adoptar hacia ella actitudes incorrectas.

La dificultad para afrontar la situación genera un mayor rechazo, evitación de la realidad y tendencia al aislamiento. El recelo puede abarcar en depresión. El asesoramiento constante y directo así como el sostén emocional del paciente por parte del equipo oncológico evitará la confusión, el recelo y la falta de aceptación que son consecuencias de una información errónea y de la pretensión de alcanzar objetivos no realistas.

En la actualidad uno de los aspectos más importantes de la atención prestada es la calidad de vida, durante y después del tratamiento.

Los modelos de atención sanitaria están cambiando rápidamente, tendiéndose a que el tratamiento se haga fuera del hospital, en un ambiente ambulatorio y en el domicilio de los enfermos, a la vez que se amplían los grupos de apoyo y la atención en hospicios.

En el comienzo del proceso de rehabilitación debe tenerse en cuenta la edad, el estado civil, la localización del Cáncer, la profesión, la estabilidad emocional y las condiciones médicas existentes. Los objetivos de la rehabilitación consisten en reducir en lo posible las alteraciones funcionales,



psicológicas y emocionales que pueden ser provocadas por el cáncer y su tratamiento.

A lo largo de los últimos 50 años se han desarrollado distintas formas de tratamiento primario del Cáncer. De ellas, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia han llegado a ser modalidades terapéuticas básicas, mientras que la efectividad de otros procedimientos, como la hipertermia, la crioterapia, la inmunoterapia, y el tratamiento lumínico sigue siendo el objeto de evaluación.

Antes de 1940, la estrategia fundamental para el tratamiento del Cáncer era la extirpación quirúrgica de la extirpación local y regional, y apenas si existían alternativas para los pacientes con neoplasias metastásicas.

Durante los decenios de 1940 y 1950, surgió la radioterapia como opción alternativa para algunas localizaciones primarias, tales como el cuello del útero y la zona de la cabeza y el cuello, así como para los linfomas. La radioterapia también resultó eficaz como terapéutica paliativa de muchas formas de Cáncer metastásico, incluyendo la infiltración del hueso.

Con el desarrollo de agentes eficaces en la década de 1950, la quimioterapia del cáncer comenzó a ser utilizada para las neoplasias diseminadas, los linfomas y las leucemias.

Desde los años 60, se ha dado una importancia creciente a uso efectivo de combinaciones de estos tres métodos para incrementar la posibilidad de supervivencia de los pacientes y reducir los efectos secundarios del tratamiento.

Aunque en los tratamientos de combinación no se han obtenidos modificaciones sustanciales de la tasa de curación de los sarcomas de partes blandas de los adultos, se ha logrado reducir en gran medida la tasa de amputaciones gracias a la extirpación local completa asociada a radioterapia, y en algunos casos, a quimioterapia.



Se sigue intentando usar de forma más eficaz posible los tratamientos combinados a fin de obtener las mejores tasa de curación con los menores efectos secundarios y citotoxicidad.

5.1. CIRUGÍA

Antes del descubrimiento de la asepsia, la extirpación quirúrgica de cualquier tumor maligno que no fuera superficial suponía grandes molestias y considerables riesgos para el paciente. Sin embargo antes de 1846 no fue posible hacer algún progreso real en el tratamiento del Cáncer.

En los primeros años del decenio de 1900, numerosos autores desarrollaron técnicas para extirpar con éxito los carcinomas de labio, mejilla y lengua. George Crile señaló que el carcinoma oral con metástasis ganglionares cervicales podía ser curado mediante la extirpación quirúrgica de los ganglios afectados y en 1906 describió una técnica de disección radical de cuello. En 1948 Hays Martin describió la grandes ablaciones de los tumores de cabeza y cuello en combinación con extirpación de la mandíbula y disección radical de las adenopatías cervicales...(19)

La cirugía es el arma más antigua en el tratamiento del Cáncer de cabeza y cuello y la única que tiene indicaciones en todas las fases del tratamiento. En efecto, así como la irradiación y la quimioterapia sólo tienen indicación en el tratamiento, la cirugía interviene en los siguientes estadios:

- 1.- Prevención: Mediante la extirpación de lesiones premalignas.
- 2.- Diagnóstico: Por medio de la exploraciones quirúrgicas y la práctica de la biopsia. Este último procedimiento es un requisito indispensable para el diagnóstico de certeza...(37)

Para planificar un tratamiento eficaz, es indispensable establecer primero un diagnóstico histológico exacto. En muchos casos, ello puede hacerse obteniendo una biopsia antes de la extirpación o el tratamiento definitivo. Estas biopsias se realizan sistemáticamente en los cánceres de



piel, melanomas y carcinomas de cavidad oral. En otras localizaciones menos accesibles, como el esófago, el estómago, el pulmón y el recto, la muestra para biopsia se obtiene por vía endoscópica. En algunos casos, no resulta práctico obtener el diagnóstico histológico antes de la extirpación. Así pues, en determinados cánceres de colon o de pulmón, el diagnóstico y la estadificación se establecen en el mismo momento de la extirpación definitiva. Sin embargo, si la neoplasia que se sospecha debe ser tratada mediante cualquier modalidad terapéutica distinta de la extirpación (radioterapia o quimioterapia), será indispensable disponer del diagnóstico histológico exacto antes de iniciar dicho tratamiento...(19)

Como medio adicional para el diagnóstico del Cáncer oral, se promueve el uso de un 1% de Azul de Toluidina, para que sea solamente utilizado en personas de alto riesgo.

La sensibilidad y especificidad del azul de toluidina como prueba de la detección precoz del Cáncer oral, serán adecuadas. Aunque un 100% de las lesiones cancerosas pueden teñirse, la mayoría de los estudios muestran que sólo un 50%, o menos, de las displasias, pueden detectarse con esta técnica. Se recomienda el uso de azul de toluidina por manos expertas y profesionales para, monitorizar las lesiones sospechosas a lo largo del tiempo, para la detección masiva de lesiones malignas de la mucosa oral y de aquellas potencialmente malignas en individuos y grupos de alto riesgo de la población, y en el seguimiento de los pacientes ya tratados por Cáncer del tracto aéro-digestivo superior, ayudar a determinar el sitio óptimo para la biopsia cuando se presenta una lesión o conducción sospechosa; y en forma intraoperatoria durante la intervención quirúrgica de la lesiones malignas del tracto aéro-digestivo superior.

El Azul de Toluidina no debe considerarse como un sustituto de un examen visual y digital detallado, sino como una herramienta extra para la identificación de los pacientes que deberían ser transferidos a especialistas o



a centros especializados en el diagnóstico y tratamiento del Cáncer oral y de lesiones o condiciones potencialmente malignas...(28)

3.- Tratamiento: Mediante la extirpación de las lesiones tumorales y sus extensiones anatómicas.

4.- Rehabilitación: Llevando a cabo procedimientos constructivos...(37)

En la actualidad, alrededor del 90% de las curaciones de los tumores malignos sólidos se consigue mediante el tratamiento quirúrgico, sólo en combinación con otras modalidades.

El papel del cirujano consiste en extirpar completamente el tumor maligno junto con un gran margen de tejido normal. Cuando hay diseminación de los ganglios linfáticos, también debe extirparse la zona afectada junto con el tumor primario. Este enfoque se denomina extirpación terapéutica de los ganglios linfáticos cuando hay signos clínicos de afectación tumoral y extirpación profiláctica o selectiva cuando se considera muy probable la afección microscópica de estos. En algunos casos, la disección de las cadenas ganglionares se realicen en continuidad con la extirpación del tumor primario.

Las vísceras afectadas por un Cáncer, como el esófago, el estómago, el páncreas o el colon, deben ser extirpadas en su totalidad para asegurar la ablación completa del tumor, aunque reduciendo al mínimo, en la medida de lo posible, las alteraciones del estado fisiológico del paciente.

En los últimos años se tienden a realizar extirpaciones completas pero menos radicales, en combinación con radioterapia, quimioterapia sistémica o ambas.

La cirugía puede ser radical, paliativa o citorreductora.

Se considera cirugía radical a la que intenta la eliminación total de la enfermedad tratada. Se aplica al tumor primario y a las extensiones ganglionares. Este procedimiento quirúrgico necesario será tanto más amplio



cuanto más sea la enfermedad y menores sean los medios que se combinen con la cirugía.

Se considera cirugía paliativa a la que trata de eliminar algún síntoma pero no cura la enfermedad. Por ejemplo, la práctica de una traqueostomía para tratar una obstrucción en un tumor curable.

Se considera cirugía citorreductora a la que se aplica para eliminar una proporción determinada de masa tumoral, dejando el resto del tumor para tratarlo con quimioterapia o radioterapia. Representa un procedimiento poco mutilante y puede proporcionar la ventaja de eliminar la parte de la enfermedad que, en razones de sus características responde al menos a dichas modalidades. Este tipo de cirugía no es común en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, aunque puede practicarse.

Las indicaciones generales de la cirugía en el tratamiento de tumores malignos de cabeza y cuello son:

- 1.- Como procedimiento único en el tratamiento del tumor primario cuando no se considera necesario tratar las cadenas ganglionares o cuando éstas se traten con irradiación.
- 2.- Como procedimiento único en el tratamiento de las cadenas linfáticas cuando el tumor primario se trate con irradiación.
- 3.- Como procedimientos básicos en el tratamiento del tumor primario y de las cadenas linfáticas, que posteriormente se complementará con irradiación.
- 4.- Como procedimientos citorreductor antes de efectuar quimioterapia y radioterapia, aunque ya se ha indicado que raras veces se practica en cabeza y cuello.
- 5.- Como procedimientos de rescate tras el tratamiento con quimioradioterapia, cuando ha dejado restos tumorales.
- 6.- En combinación con quimioterapia y radioterapia como tratamiento integral combinado de tumores avanzados.
- 7.- Como tratamiento de recidiva.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



8.- Como tratamiento paliativo: En muchos casos, los pacientes pueden presentar un carcinoma primario ya que ha producido metástasis en el momento del diagnóstico inicial. Estos tumores avanzados pueden asociarse a obstrucción, dolor o tendencias hemorrágicas y todos ellos deben ser tratados aunque no sea posible curar el tumor. El tratamiento mediante extirpación o procedimientos de derivación pueden mejorar la calidad de vida del enfermo o su estado general, de forma que sea posible aplicar otras modalidades terapéuticas antineoplásicas...(37)

5.2. RADIOTERAPIA

Los rayos X fueron descritos por primera vez en 1895 por Roentgen, pronto se comprendieron los efectos biológicos de estas radiaciones ionizantes, que fueron aplicadas enseguida al tratamiento de procesos malignos y no malignos.

Los conocimientos clínicos sobre los efectos de las radiaciones ionizantes tanto en el tejido normal como en las neoplasias malignas también crecieron con gran rapidez. En 1922 Coutard y Hautant presentaron pruebas de que el carcinoma laríngeo avanzado podía ser curado con radiación sin secuelas desastrosas debidas al tratamiento. Esta presentación marcó el comienzo de la radioterapia clínica como disciplina médica.

Las radiaciones ionizantes utilizadas en la radioterapia abarcan tanto las ondas electromagnéticas como las radiaciones de partículas. Las ondas electromagnéticas forman parte de un amplio espectro que incluye las ondas de radio, las microondas, la luz visible, los rayos X y los rayos gamma. En la radioterapia se emplean rayos X o rayos gamma. Ambos tipos de radiación tienen las mismas propiedades generales y difieren solo en la fuente de que proceden y en la energía que tienen.

La radiobiología es el estudio de la acción de las radiaciones ionizantes en los organismos vivos.



Durante la primera parte del siglo pasado, los experimentos de radiobiología se realizaron con sistemas biológicos simples, que comprendían mediciones de dosis letales en animales, destrucción de la capacidad germinativa de las semillas, retraso del crecimiento de las plantas y de sus raíces y observación del grado de eritema cutáneo y mucositis producidos.

A pesar de los nuevos conocimientos conseguidos, sigue existiendo cierta duda acerca de la forma en que la radiación produce la muerte celular. La energía de la radiación se deposita en toda la célula sin verse interferida por las estructuras intercelulares. En general, se cree que el ADN es la diana de la lesión mortal. Además, la afeción de las membranas celulares y de los microtúbulos pueden ser mecanismos adicionales de destrucción.

La radiación lesiona la molécula de ADN por mecanismos directos e intrínsecos. Cuando la célula absorbe alguna forma de radiación, ésta puede actuar directamente sobre una estructura intracelular crítica y causar lesión biológica. Esta acción directa es el proceso predominante en las radiaciones de alta TLE, como los neutrones y las partículas alfa. Por el contrario, con los rayos X o con los rayos gamma, el proceso predominante es la acción indirecta. Aproximadamente un tercio de la lesión puede deberse a la interacción directa del electrón rápido con la molécula diana. Los dos tercios restantes se deberán a la acción indirecta, en la que el electrón rápido reacciona con el agua y produce radicales hidroxilo, que a su vez reacciona con la molécula diana.

Las moléculas con electrones de afinidad, como los nitroimidazoles, prolongan la vida de estos radicales e incrementan el efecto de la irradiación (radiosensibilización). Los depuradores de radicales libres, como las moléculas sulfhidrilo, acortan la vida de estos radicales y reducen los efectos de la radiación (radioprotección).



La lesión real del ADN aporta distintas formas. Puede haber pérdida o cambio de una base, ruptura de los enlaces de hidrógeno entre las cadenas de ADN, formación de enlaces cruzados o roturas de una cadena o de la doble cadena. En el nivel cromosómico, las anomalías posradiación se deben habitualmente a roturas cromosómicas y errores en la reunión de los cromosomas depende de la replicación. Ello puede, a su vez, inducir aberraciones de las cromátidas tales como dicentrismos, anillos, puentes en anafase y fragmentos acéntricos. La segregación incorrecta del ADN con lesión cromosómica durante la mitosis es la causa más probable de la muerte celular mitótica inducida por la radiación.

La evolución de los fenómenos que participan en la lesión biológica debida a la radiación es muy variada. El proceso físico de absorción de la radiación se produce en aproximadamente 10seg. Los radicales hidroxilos persistentes durante alrededor de 10seg. período durante el cual se puede causar lesión. Los intervalos entre la lesión física y la aparición de la lesión biológica no son homogéneos. Si la lesión tiene lugar en una zona no esencial de la célula puede no haber efecto biológico mensurable alguno. Si se produce un daño letal, tal vez se exprese horas o días más tarde, cuando la célula intente dividirse.

La naturaleza exacta del efecto del oxígeno no se conoce, aunque en general se admite que se trata de un efecto mediado por radicales libres inducidos por la radiación. También se ha comprobado que el oxígeno debe hallarse en cantidades suficientes para producir un efecto radiosensibilizador.

Cuando las diferentes células se ven expuestas a una dosis de radiación, responden de distintas maneras. En primer lugar, sino se produce lesión alguna de una región crítica de la célula, ésta no se verá afectada. En segundo lugar, si se produce una lesión suficiente en un lugar crítico, la célula morirá en una de sus divisiones posteriores (daño letal). Por último, las células pueden sufrir lesiones subletales que serán reparadas si la célula



dispone del tiempo, la energía y los nutrientes suficientes. Esta reparación de las lesiones subletales es la razón por la cual las células pueden tolerar dosis totales de radiación más altas cuando estas se administrarán en múltiples fracciones pequeñas. La capacidad de reparación varía con los distintos tejidos normales y tumorales. Los tejidos de reparación lenta, como la médula espinal, tienden a responder también lentamente, pero esta reparación es prácticamente completa. Por el contrario en los tejidos de reparación rápida, como la piel, las mucosas y la médula ósea, se producen en muchos casos reparaciones incompletas.

Las células normales y tumorales pueden dividirse durante la radioterapia fraccionada. Muchos tejidos normales pueden responder a la lesión reclutando células madres inactivas y reduciendo la duración del ciclo celular. Así ocurre habitualmente después de la radiación de la piel y de la mucosa oral, en la que pueden verse zonas de tejido nuevo creciendo en el interior del campo tratado. La repoblación es beneficiosa porque reduce la lesión global del tejido.

Las consideraciones de proporción dosis-tiempo constituye una función compleja que expresa la mutua dependencia de la dosis total, el tiempo y el número de tratamientos en la producción de un efecto biológico en un volumen tisular dado. Este efecto se basa en las 4 erres de la radiobiología: reparación de las lesiones subletales, repoblación de las células entre fracciones, redistribución de las células a lo largo del ciclo celular y reoxigenación después de una o más fracciones de radiación.

En la actualidad se utilizan varios programas de fraccionamiento. Cada uno de ellos contrapone los beneficios de evitar las reacciones agudas de las células normales y lograr reoxigenación de los tumores contra el hecho de que se permita a las células tumorales supervivientes proliferar durante el tratamiento. El fraccionamiento habitual utilizado en radioterapia, consiste en la administración de 5 fracciones iguales por semana. Este



programa ha surgido sin base biológica sólida alguna y por motivos en gran parte empíricos y de conveniencia.

Se denomina radiocurabilidad a la radiación del tumor en sus localizaciones primarias y regionales como reflejo del efecto directo de la radiación, aunque no sea paralela a la evolución definitiva del paciente. La radiosensibilidad es la respuesta del tumor a la radiación. Así pues, un tumor puede ser muy radiosensible y, sin embargo, incurable. Por el contrario, un tumor radioresistente puede ser curable.

La respuesta de un tumor a la radiación no indica necesariamente su radiosensibilidad. Casi todos los tumores contienen una proporción de células en rápida proliferación y de células inflamatorias que responden en forma precoz a la radioterapia. La respuesta del tumor a la radiación dependerá de la vida intrínseca programada de las células más diferenciadas que contenga, de la cinética de proliferación de los clonógenos malignos y de la velocidad de eliminación de las células muertas...(19)

5.3. QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello no están también establecidos como en otras localizaciones. En general, los citostáticos han logrado sus mayores éxitos en los tumores que ofrecen una o las dos características siguientes: a) importante fracción de crecimiento y/o b) diseminación a distancia temprana y/o en alto número de casos.

Los tumores de cabeza y cuello, en su mayoría epidermoides y de escasa tendencia a la diseminación a distancia, no ofrecen ninguna de las dos características señaladas como favorables para la acción de los citostáticos, lo cual puede explicar en parte el hecho de que aún no se haya establecido el papel definitivo de dichos fármacos en esta localización. A pesar de ello, muchos tumores de cabeza y cuello responden a la



quimioterapia, en ocasiones de forma espectacular, aunque dicha respuesta sea temporal.

El papel secundario de la quimioterapia ha desempeñado clásicamente en estas localizaciones, que se atribuyen a los siguientes factores:

- 1.- Existencia de procedimientos terapéuticos radicales altamente efectivos, razón por la cual, lógicamente, la quimioterapia se ensayó primero en momentos muy avanzados de la evolución clínica de la enfermedad.
- 2.- Múltiples tratamientos quirúrgicos y/o radioterápicos previos a los pacientes sometidos a quimioterapia, con la consiguiente mala vascularización de la zona y dificultad para la buena distribución de los fármacos.
- 3.- Frecuente deterioro del estado general de los pacientes sometidos a quimioterapia por la desnutrición y los síntomas acompañantes, lo que destruye la tolerancia y condición a la respuesta.

La quimioterapia se aplica en la actualidad en condiciones mucho más favorables para la observación de su capacidad que en los inicios de su utilización de cabeza y cuello.

Las bases biológicas de la farmacología de la quimioterapia antineoplásica se ha estudiado con extensión en numerosos tratados. Si bien la moderna quimioterapia se inició en la década de 1940, el primer modelo que tuvo gran impacto, se relacionó con las acciones de los quimioterápicos y la cinética tumoral evolutiva, que fue propuesto por Skipper a finales de la década de los 60 y principio de los 70. Skipper basó su modelo en la proliferación y en la respuesta a la quimioterapia de la leucemia experimental y asumió que cualquier tratamiento quimioterápico causaba una reducción constante de la supervivencia de las células clonogénicas (reducción exponencial), cuyo crecimiento antes del tratamiento y tras ser sometidas a éste era también exponencial.



En la actualidad se asiste al desarrollo de modelos más complejos que incluyen entre sus presupuestos el fenómeno de la resistencia a fármacos e intentan el diseño de regímenes de forma cada vez más relacional...(37)

En casi todos los agentes quimioterapéuticos de uso habitual, la relación existente entre dosis de fármaco y supervivencia de las células tumorales es exponencial, ya que el número de células que sobreviven a una dosis dada de fármaco es proporcional tanto a: 1) la dosis de ese fármaco como a 2) el número de células con riesgo de exposición del fármaco.

Una respuesta exponencial sencilla indica que la muerte de una célula tumoral se debe a la simple interacción entre la molécula de fármaco y su diana celular. Desde un punto de vista más práctico, la destrucción exponencial de la células supone: 1) que serán necesarios múltiples ciclos de tratamiento para erradicar el tumor, puesto que cada dosis de fármaco destruye una porción similar de células no un número similar de células, y 2) que un pequeño cambio de la dosis de fármaco puede traducirse en gran cambio de la supervivencia celular. Si cada ciclo de tratamiento causa la muerte del 99.9% de estas células, y si en los intervalos entre dosis se produce un log de crecimiento tumoral, es necesario aplicar 5 ciclos para erradicar la última célula. Este razonamiento supone una situación ideal, en la que 1) todas las células son igualmente sensibles al fármaco y 2) no existen células resistentes al fármaco al comienzo del tratamiento ni se desarrollan a lo largo de éste.

Estas suposiciones no se adaptan a la realidad de los tratamientos de los tumores espontáneos del hombre (de hecho, las formas no cinéticas de resistencia a los fármacos son el principal obstáculo al tratamiento de los tumores), pero el ejemplo subraya la necesidad de aplicar ciclos repetidos de tratamiento. El tratamiento debe continuar pese a la ausencia de tumor evidente.



El aumento desproporcionado de la supervivencia celular que aparece como consecuencia de la reducción de la dosis de fármaco se administra fácilmente.

Muchas veces es imposible evitar la reducción de la dosis a causa de la citotoxicidad de sufren los tejidos sanos. Sin embargo, resulta evidente que la administración de los fármacos en sus dosis completas (lo que supone respetar tanto la cantidad como la frecuencia de administración de cada fármaco) es un objetivo importante en el tratamiento de los pacientes con Cáncer.

Puesto que la inmensa mayoría de los agentes quimioterapéuticos son más tóxicos para los tumores con mayores tasas de proliferación, y puesto que la tasa de proliferación aumenta a medida que su tamaño disminuye, se deduce que un tumor que ha respondido favorablemente a un ciclo inicial de quimioterapia debe hacerse cada vez más sensible al tratamiento con los ciclos posteriores. Por desgracia, ello rara vez, o nunca, es verdad. Lo habitual es que el tumor regrese e incluso se haga clínicamente detectable durante los primeros ciclos de la quimioterapia para resurgir después con gran vigor a pesar de la continuidad del tratamiento.

Distintos mecanismos, además de la fracción del crecimiento del tumor o de la posición de las células con respecto al ciclo celular, explican el hecho de que las neoplasias se hagan resistentes a la quimioterapia. En primer lugar, las células tumorales pueden residir en santuarios inaccesibles a la mayor parte de los fármacos. Con mucha frecuencia, tanto el sistema nervioso central, como los testículos son impermeables a los fármacos que penetran libremente en los tejidos, por lo que dan lugar a recidivas aunque el tratamiento haya tenido éxito en otras localizaciones.

En segundo lugar, la resistencia de los fármacos puede ser más aparente que real, como ocurre cuando el agente no se absorbe por completo, cuando se metaboliza y excreta con mayor rapidez o cuando su



conversión a la forma activa es incompleta. En muchos protocolos terapéuticos, se evita al menos parcialmente estas formas de seudoresistencia incrementando las dosis del fármaco hasta que aparece una toxicidad leve en los tejidos sanos. Aunque estas formas de resistencia a los fármacos son importantes, con muchos los principios mecánicos de rechazo a los fármacos depende fundamentalmente de la constitución genética y bioquímica de las células malignas, que constituye por tanto la justificación más típica del fracaso terapéutico.

Otras pruebas de la base genética de la resistencia a los fármacos comprenden: 1) el hecho de que el fenotipo de resistencia persista a pesar de la ausencia del fármaco; 2) la observación de que los mutágenos pueden aumentar la frecuencia de aparición de células resistentes. Quizá los más demostrativos sean los experimentos en los que la transferencia del ADN desde las células resistentes hacia las células sensibles confiere un fenotipo protector a estas últimas, antes vulnerables.

Los mensajes clínicos que se esconden detrás del modelo de Goldie-Coldman son: 1) Los tumores pequeños son más fáciles de curar y 2) el mejor momento de administrar un tratamiento eficaz es lo antes posible luego de la detección de la neoplasia. Los retrasos en el tratamiento permiten que el tumor aumente discretamente de tamaño, pero pueden multiplicar la probabilidad de encontrar células resistentes y, por tanto, destruir las posibilidades de curación del paciente o, al menos, la posibilidad de obtener una regresión significativa de la enfermedad.

Existen, como es lógico, limitaciones prácticas que impiden aprovechar todas las ventajas teóricas de los regímenes terapéuticos de combinación. Dos o incluso tres fármacos pueden resultar activos contra un tumor dado, pero si todos producen citotoxicidades similares en los tejidos sanos, resultará difíciles de combinar en la clínica o bien la combinación producirá una morbilidad y mortalidad excesivas, o bien será preciso reducir



las dosis hasta niveles ineficaces. Por desgracia, el problema a la resistencia a los fármacos trasciende, con mucho, el simple modelo de la mutación espontánea aleatoria hacia la resistencia y posterior selección. El primer grado de complejidad depende de la capacidad de algunos medicamentos para favorecer el desarrollo de resistencia frente así mismos.

La resistencia al antimetabolito metotrexano (MTX) puede producirse por varios mecanismos. Una alteración del receptor para los folatos de la membrana celular, que puede ser consecuencia de una mutación puntual, reducirá las concentraciones intracelulares de MTX y, en consecuencia, la inhibición de la enzima diana, la dihidrofolato reductasa (DHFR), será menor. Cuando el MTX penetra en la célula, varios residuos de ácido glutámico se unen a un único radical de ácido glutámico que constituye un extremo de la molécula del fármaco. Esta poliglutamación, que también tienen lugar en el ácido fólico, que es el sustrato normal, impide que el MTX salga de la célula y, sin embargo, no modifica su capacidad para inhibir la DHFR. Así pues, los defectos de la poliglutamación pueden ser un mecanismo adicional de resistencia.

Un segundo grado de complejidad se reduce a la observación siguiente: el desarrollo de resistencia frente a un agente quimioterapéutico produce a menudo el desarrollo simultáneo de resistencia frente a otros fármacos, aunque no estén emparentados estructuralmente. La aparición del fenotipo multiresistente se asocia a la expresión de una glucoproteína de la superficie celular conocida como P-170. Las células que expresan P-170 tienden a presentar una menor captación y una mayor eliminación de los fármacos hacia los que han desarrollado resistencia; aunque no se han demostrado por completo, hay pruebas que indican que P-170 es una bomba de fármaco.

El tercer grado de complejidad en el problema de la resistencia a los fármacos emana de la heterogeneidad genética y fenotípica de los tumores



humanos; como ya se indicó antes que todas las células de un tumor dado proceden de una sola célula madre aberrante. A pesar de esta ascendencia común, la diversidad genética y fenotípica de las células neoplásicas es la regla, más que la excepción. Al igual que sus homólogos tisulares normales, los tumores conservan parte de su capacidad programada para madurar y diferenciarse. El material genético de las células malignas es más inestable que el de las células normales, hecho que se manifiesta de la forma más evidente en los múltiples defectos cromosómicos (rupturas, deleciones, traslocaciones, inversiones y los evanescentes diminutos dobles extracromosómicos) y que se expresa por las mayores frecuencias de mutaciones que justifican la selección clonal de la resistencia a los fármacos. Además, los agentes quimioterapéuticos pueden contribuir a esta inestabilidad genética, actuando, a su vez, como mutágenos. De ahí que periódicamente aparezcan subclones de células malignas; los que muestran mayor capacidad de autorrenovación y de proliferación que van reemplazando a las células más diferenciadas del tumor, de crecimiento más lento, y los clones resistentes a los fármacos sustituyen a los sensibles durante el tratamiento.

Dentro de los agentes citotóxicos, se pueden diferenciar en: 1) agentes alquilantes, 2) antimetabolitos, 3) antibióticos antitumorales, 4) alcaloides vegetales, 5) agentes hormonales, o 6) otros fármacos.

1) **AGENTES ALQUILANTES:** El primer compuesto citotóxico no hormonal que resultó útil en el tratamiento de las enfermedades malignas fue un agente alquilante, la mecloretamina, aunque de estructura diversa, todos los alquilantes poseen o generan, a través de productos intermedios, grupos funcionales reactivos que son deficitarios en electrones y que forman enlaces covalentes con los grupos ricos en electrones (nucleofílicos) de los ácidos nucleicos, las proteínas y otras moléculas más pequeñas. A pesar de la amplia variedad de los grupos con lo que los agentes alquilantes pueden



formar enlaces covalentes (amino, imidazol, caroxilo, sulfhidrilo y fosfato), las más importantes son, con mucho, las bases del ADN, sobre todo la posición N-7 rica en electrones de la guanina. La alquilación del ADN produce numerosos defectos (despurinación, rupturas de la doble cadena y de la cadena única, enlaces cruzados intra e intercadenas) que alteran la replicación y transcripción del ADN. Esta modificación fundamental de la información codificada por la molécula de ADN, si no es objeto de una reparación eficaz, puede expresarse a través de la muerte de la célula, de mutagénesis o de carcinogénesis. La importancia de la alquilación de la base del ADN en la mediación de estos efectos queda subrayada por la gran sensibilidad a los agentes alquilantes de las células que se sabe sufre deficiencias de las enzimas que reparan el ADN. Su capacidad para destruir la células no proliferantes convierte a estos fármacos en armas atractivas para combatir los tumores con bajas fracciones de crecimiento (por ejemplo, el mieloma múltiple). Además, los agentes alquilantes disponen de un número de casos infinitos de lugares potenciales para alterar el ADN y, como carecen de la especificidad de ciclo celular cuando se incrementan las dosis. Estas características los convierten en fármacos, en teoría, para probar el concepto de intensidad del fármaco, es decir, la idea de que es posible aprovechar clínicamente la relación entre dosis de fármaco y supervivencia celular, como se hace en la quimioterapia en altas dosis con rescate medular.

Por desgracia, las mismas propiedades por las que los agentes alquilantes son eficaces en la quimioterapia antineoplásica son las que producen un conjunto de peculiares toxicidades a largo plazo. Su capacidad para destruir las células madres de ciclo lento de los tumores se traduce asimismo en toxicidad para las células madres de la médula ósea. La toxicidad de las células madres se manifiesta también por el frecuente desarrollo de amenorrea en la mujeres y de oligospermia o azoospermia en



los varones, a menudo con infertilidad irreversible. Por último, la modalidad más temida de la toxicidad de estos agentes para las células madres es la que se manifiesta como efecto mutágeno y, en última instancia, carcinógeno para las células madres de la médula ósea.

2) **ANTIMETABOLITOS:** El descubrimiento de las vías bioquímicas que conducen a la síntesis del ADN y del ARN permitió la proliferación de un gran número de fármacos diseñados de forma tal que fueran estructuralmente similares a los intermediarios esenciales (metabolitos) de estas vías. Los antimetabolitos actúan o bien 1) compitiendo con los metabolitos normales por la región catalítica o reguladora de una enzima clave, o bien 2) sustituyendo a un metabolito que normalmente forma parte de una molécula importante, por ejemplo, el ADN o el ARN. Puesto que casi todos ellos interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos (más que alterando los ácidos nucleicos ya formados, como lo hacen los agentes alquilantes). El número de las enzimas inhibidas por estos metabolitos es inferior al de los posibles lugares de intervención de los agentes alquilantes (las casi innumerables bases del ADN), y con las concentraciones del fármaco que se alcanzan en la clínica es posible lograr la inhibición completa de tales enzimas. Esta inhibición casi total de su dianas, junto con su especificidad por las células situadas en una única fase del ciclo celular, explica la meseta de supervivencia celular que se produce al aumentar las dosis de estos fármacos. También a diferencia de los agentes alquilantes, los antimetabolitos no provocan una mielosupresión tardía ni prolongada, y parecen producir un mínimo riesgo de leucemogénesis o de carcinogénesis, todo ello como probable reflejo de su importancia frente a las células madres de proliferación lenta.

Se han elaborado varios análogos del ácido fólico que inhiben la enzima DHFR; sin embargo, solo el metraxato se utiliza hoy en día en la clínica. La DHFR es la responsable de la generación de folatos reducidos, y



de moléculas que ocupan posiciones claves en la síntesis de los ácidos nucleicos.

En el plasma, el MTX se halla unido en un 50% a las proteínas y se elimina sobre todo en la orina, sin sufrir procesos metabólicos complejos. La administración simultánea de ácidos orgánicos débiles, como la aspirina o la penicilina, inhibe la excreción de MTX por el riñón.

La citotoxicidad del MTX depende esencialmente de la duración de la exposición del tejido al fármaco por encima de un determinado valor umbral, más que de la concentración máxima de fármaco que se alcance en ese tejido. Por el contrario, los tejidos normales pueden tolerar muy bien concentraciones sumamente elevadas de MTX si la exposición se limita a de 24 a 36 horas. El principal motivo para la administración de dosis tan grandes es la posibilidad teórica, de contrarrestar ciertas formas de resistencia al fármaco: los defectos del transporte activo de este podrían superarse gracias a la difusión pasiva; podría lograrse una inhibición más completa de las mayores cantidades de DHFR producidas por amplificación del gen; las concentraciones intracelulares del compuesto podrían permanecer altas a pesar del descenso de la poliglutamación, e incluso sería posible inhibir enzimas con menor afinidad por el MTX. Además, el MTX en grandes dosis seguido de rescate con leucovorina podría alcanzar niveles tumorales en el SNC y, si se administrara correctamente, sin causar mielosupresión, ésta última propiedad permitirá una administración más frecuente. Estas ventajas teóricas explican la inclusión del MTX en altas dosis con rescate de leucovorina en los protocolos experimentales de enfermedades tales como, los linfomas y los tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, la única enfermedad en la que esta modalidad terapéutica ha llegado a formar parte del tratamiento convencional es el sarcoma osteogénico.

El MTX posee una amplia gama de actividades antitumorales. Como se ha señalado antes, suele ser curativo como agente único en el tratamiento



del carcinoma trofoblástico gestacional. Forma parte de muchos protocolos de combinación para los linfomas, el carcinoma de mama y los tumores de cabeza y cuello.

3) **ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES:** Los antibióticos antitumorales (actinomicina D, antraciclinas, bleomicina, mitomicina C y mitramicina) son un grupo de compuestos de estructura diversa formados por especies de *Streptomyces*. Su citotoxicidad impide su administración como agentes antibacterianos, pero han resultado como agentes antibacterianos, dando resultado de gran valor en el tratamiento de numerosos tumores.

La más utilizada de ellas, la doxorrubicina, es una antraquinona planar de 4 anillos unida a un aminoácido, la daunosamina.

Se han estudiado detalladamente las relaciones entre estructura y función de la doxorrubicina y otras antraciclinas porque son algunos de los agentes antitumorales más eficaces de que se dispone, pero producen una toxicidad cardíaca limitante de la dosis. Los mecanismos que subyacen a la citotoxicidad de las antraciclinas son complejos. En primer lugar, el anillo de la antraquinona puede intercalarse entre los pares de bases del ADN, y la estabilidad de este complejo aumenta gracias a la atracción de los grupos amino de la daunosamina por los grupos fosfatos de la espina dorsal del ADN. Esta interposición en el ADN altera su replicación y la transcripción del ARN, pero no se sabe con seguridad cuál es la participación exacta de esta interposición en la toxicidad de la antraciclina. En segundo lugar, las antraciclinas pueden producir escisión del ADN de doble cadena y de cadena única y dificultar su reparación. El proceso de escisión del ADN podría verse facilitado por la interposición entre pares de bases o por degeneración de rupturas del ADN y de otras formas de lesión sería la creación de radicales libres. Por último las antraciclinas tienden a unirse a casi cualquier cosa con la que entren en contacto, por lo que quizá destruyan las células rompiendo las membranas celulares. Sin embargo, una abundante bibliografía respalda



la idea de que la toxicidad de las antraciclinas depende, en muchos sistemas, de la capacidad de estos fármacos para penetrar en el interior de las células.

4) **ALCALOIDES VEGETALES:** Uno de los alcaloides es el de la vinca, ya que es conocida como una medicina tradicional por sus valores curativos, porque producían mielosupresión en la rata, en la cual se aislaron dos alcaloides antineoplásicos activos: la vincristina y la vinblastina; estas dos comparten un mecanismo común de citotoxicidad, ya que ambas se unen a la tubulina, una proteína dimérica cuya polimerización es la responsable de formar el aparato microtubular por el que emigran los cromosomas durante la mitosis y que, además, sirve como conducto para el transporte de neurotransmisores a lo largo de los axones. La unión de los alcaloides de la vinca a la tubulina impide la polimerización de esta última. Las consecuencias son: 1) citotoxicidad, puesta de manifiesto por la detección de las células en metafase y su lisis posterior, y 2) neurotoxicidad, caracterizada por depresión de los reflejos tendinosos profundos y parestesias, cuando es leve, y por debilidad motora, parálisis de los pares craneales e íleo paralítico cuando es grave.

El efecto limitante de la dosis de vincristina es la neurotoxicidad; rara vez se encuentra mielosupresión con las dosis habituales. Por el contrario, la vinblastina es claramente mielotóxica y su neurotoxicidad es menor. Además ha hecho una contribución fundamental a la quimioterapia de combinación del carcinoma testicular.

5) **AGENTES HORMONALES:** Al igual que las células normales, crecen bajo la influencia de las hormonas, muchas células malignas conservan hasta cierto punto la sensibilidad hormonal característica de sus tejidos de origen. Así ocurre, sobre todo, en los carcinomas de mama, próstata y endometrio. Hasta la fecha las únicas manipulaciones hormonales clínicamente útiles han sido las relacionadas directa o indirectamente con esteroides. Las hormonas



esteroideas median sus efectos uniéndose a receptores intracelulares específicos; a continuación, formando ya los complejos hormonales esteroidea-receptor, actúan sobre la cromatina nuclear para estimular o reprimir la transcripción de secuelas específicas del ARN mensajero modulando, en última instancia, la función y el crecimiento celular.

En la actualidad, no existe ninguna forma de tratamiento hormonal que pueda curar a un paciente con un tumor establecido. La terapéutica hormonal induce regresión tumoral en alrededor del 30% de los pacientes con carcinoma endometrial, en el 30 a 40% de las pacientes con carcinoma de mama, y en 80% de los casos de los enfermos con cáncer de próstata. Sin embargo, aunque los tumores regresan alcanzando a veces tamaños inferiores a los límites de detección clínica y aunque algunos respondan a distintos tratamientos hormonales, todos ellos terminan por hacerse resistentes a la manipulación hormonal. Hoy se sabe que incluso los tumores que responden a las hormonas contienen, desde el principio, células independientes de ellas. Además, la historia natural de la mayor parte de las neoplasias hacen que sean cada vez más anaplásicas (menos diferenciadas) y, por tanto, menos dependientes de la estimulación hormonal para su crecimiento. A pesar de ello, existe una fuerte impresión clínica de que el tratamiento hormonal puede ser eficaz, particularmente cuando se emplea para aplicar la enfermedad.

6) OTROS FÁRMACOS: De los fármacos que no pueden clasificarse en una categoría específica, el principal es, sin duda, el cisplatino. Su descubrimiento fue fortuito; durante unos experimentos hechos para estudiar el efecto de las corrientes eléctricas en el crecimiento bacteriano, se observó inhibición de dicho crecimiento en la zona inmediata adyacente a los electrodos de platino. Pudo comprobarse que, de los muchos compuestos del metal que contenía la solución, la sustancia activa era el cisplatino. En trabajos posteriores se ha comprobado su gran actividad frente a distintas



neoplasias. Su citotoxicidad se produce por mecanismos similares, como en los agentes alquilantes clásicos. Los átomos de cloro del complejo tienen un comportamiento parecido a los de la mecloretamina, es decir, funcionan como grupos de cesión, desplazados por los nucleófilos, como las bases del ADN. De hecho, los átomos de cloro deben ser desplazados primero por moléculas de agua, que forman un complejo de platino con carga, antes de la adición nucleofílica. La hidratación se produce lentamente en presencia de una elevada concentración de cloro; en teoría, a continuación debe fomentarse el complejo hidratado, activo y cargado en el interior de la célula, donde la concentración de cloro es menor.

La toxicidad limitante de la dosis de cisplatino más importante es la lesión renal; el fármaco es una toxina tubular directa, que afecta sobre todo al túbulo recto proximal y a los túbulos distales y colectores. Además de reducir la filtración glomerular, en muchos pacientes genera también pérdida de magnesio a causa de la disfunción glomerular, que en ocasiones llega a provocar tetania. La nefrotoxicidad aguda causada por el cisplatino suele ser reversible; sin embargo, con la administración de dosis repetidas da lugar a una lesión acumulativa de carácter más permanente. Una forma de reducir esta nefrotoxicidad consiste en asegurar la rápida depuración del fármaco, induciendo la diuresis con suero salino o manitol. El cisplatino también causa citotoxicidad (zumbidos de oídos, pérdida de audición de alta frecuencia), neuropatía periférica (habitualmente con parestesia) náuseas y vómitos relativamente intensos.

El cisplatino es el agente único más activo en el tratamiento del cáncer testicular no seminoma, combinado con vinblastina y bleomicina (PVB), suele ser curativo. También es el agente único más activo en el cáncer de ovario, en el que suele administrarse asociado a doxorrubina, cicfosfamida, o ambas. Otras aplicaciones importantes son el tratamiento de los carcinomas epidermoides (de la cabeza y del cuello), de los



carcinomas de células transicionales (vejiga) y del carcinoma de las células pequeñas de pulmón.

Otro tipo de sustancia que se emplean en la quimioterapia es la *interleuquina-2*. La idea de que una célula tumoral pueda ser reconocida como extraña por el sistema inmunitario del huésped se basa en pruebas un tanto escasas. In vitro, se ha demostrado que al menos 3 subgrupos de leucocitos mononucleares (los linfocitos t citotóxicos, las células citolíticas naturales y los macrófagos activados) ejercen el rechazo tumoral. Con objeto de explotar este posible mecanismo endógeno de destrucción celular, se induce la proliferación in vitro de las células linfoides periféricas del paciente en un medio que contiene factor de crecimiento de la células T (una linfoquina que también recibe el nombre de interleuquina-2); a continuación, esta población expandida de células T se inyecta de nuevo al paciente, con administración intravenosa simultánea de IL-2. El tratamiento con IL-2, o incluso con IL-2 sola, ha producido evidentes regresiones en algunas neoplasias, como el carcinoma de células renales y el melanoma, ambos notables por su resistencia a todas las formas conocidas de tratamiento, salvo la cirugía. Por desgracia, la tasa de respuestas a la combinación de IL-2 y células linfoides periféricas autólogas activadas por la IL-2 ha sido baja. Si añadimos a ellos el hecho de que su complejo requiere una tecnología compleja y costosa y su elevada toxicidad, no es probable que esta forma de inmunoterapia adoptiva llegue a utilizarse ampliamente en la clínica.

5.4. INMUNOTERAPIA

La creciente evidencia de la aparición del sistema inmune en la resistencia frente a la progresión y diseminación del Cáncer a hecho concebir esperanzas de que su manipulación llegue a ser una forma válida de tratamiento. Este optimismo se ha visto reforzado por los hallazgos de que varias citoquinas y otros modificadores de la respuesta biológica pueden



estimular o potenciar de manera apreciable la reactividad inmunológica frente al cáncer. Algunos tipos de interferón obtenidos mediante ingeniería genética han mostrado poseer apreciables efectos antitumorales frente a tumores experimentales y algunas neoplasias clínicas. El interferón alfa ha sido ya reconocido por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como efectivo para el tratamiento de la tricoleucemia y el sarcoma de kaposi y parece prometedor para el tratamiento de otros diversos tipos de cánceres. Un tratamiento análogo en algunos pacientes con Cáncer avanzado, sobre todos melanomas y carcinomas renales, ha sugerido regresiones parciales o completas de lesiones metastásicas detectables. En detallado estudio realizado en modelos tumorales experimentales, parece que pueden lograrse resultados óptimos combinando el tratamiento citoreductor mediante cirugía y quimioterapia con la inmunoterapia adoptiva con IL-2.

Recientemente se han logrado resultados terapéuticos muy prometedores con sensibilización in vitro por células tumorales linfoides radiadas procedentes de ratones con tumores de crecimiento. Clínicamente, se han experimentado linfocitos infiltrante de tumores procedentes de enfermos con melanoma maligno en cultivos con IL-2 y se ha observado con una aparente reactividad citotóxica específica frente a las células del tumor autólogo. Estas células experimentadas con IL-2 e inoculadas a los pacientes han inducidos algunas regresiones tumorales completas.

Parece justificado dedicar una cantidad considerable de esfuerzo a todo el campo de la inmunoterapia celular adoptiva, haciendo hincapié en la definición y purificación de las células efectoras responsables de las células terapéuticas, en la determinación de las condiciones para generarlas de manera óptima y en la estimulación de su reactividad antitumoral, potencializando al máximo su acumulación en todas las localizaciones del tumor.



Además de los estudios de transferencia adoptiva de células T específicamente inmunes, recientemente se ha producido un resurgimiento en la valoración de la inmunoterapia específica activa utilizando vacunas contra el Cáncer. El tratamiento de pacientes con células tumorales intactas inactivadas o con estrato de células tumorales ha dado algunos resultados estimulantes, aunque aún muy preliminares, sobre todo en casos con pacientes de melanomas, pero también con otros tipos de tumores. En estudios recientes con varios modelos de tumores en animales, la introducción en las células tumorales de genes de citoquinas, como IL-2, interleuquina 4 o factor estimulante de la formación de colonias, ha dado lugar a un impresionante aumento de la inmunogenisidad y de los efectos antitumorales. En un futuro próximo se iniciaran estudios clínicos con estas células alteradas genéticamente.

La inyección de anticuerpos monoclonales contra AAT han sido otros de los enfoques adoptados en el tratamiento del cáncer metastásico. La estrategia principal ha consistido en combinar los anticuerpos con moléculas tóxicas: radioisótopos, toxinas o fármacos. El objetivo es conseguir que los anticuerpos transporten los agentes tóxicos selectivamente a las localizaciones tumorales. Aunque esta forma de inmunoterapia tiene una considerable base racional y puede llegar a ser muy útil, son muchos los problemas técnicos que por el momento limitan sus beneficios terapéuticos. Además del enfoque de inmonoconjugados, algunos anticuerpos pueden tener, por sí mismos, efectos terapéuticos que podrían atribuirse a mecanismos tales como la lisis dependiente del complemento de las células tumorales, las interacciones con células efectoras para CCDA o los efectos inmunoreguladores del tipo de inducción de respuesta antidiopáticas. Un ejemplo de los efectos terapéuticos de un anticuerpo monoclonal por sí mismo proviene del estudio con anticuerpos frente al gangliósido GD₃ en el melanoma maligno humano, en el que se ha observado regresiones



parciales del tumor en varios pacientes con enfermedad avanzada. Se ha llevado a cabo otros intentos dirigidos a estimular el sistema inmune del huésped mediante la utilización de una amplia variedad de inmunomoduladores, que pueden ser sustancias químicas definidas o, con mayor frecuencia, productos bacterianos como la BCG o el OK432. Aunque este último grupo de agentes son por lo común muy heterogéneos y suelen estar mal definidos, pueden inducir una fuerte estimulación de diversos componentes del sistema inmune, como son los mecanismos efectores antitumorales. La BCG, que es una variante de baja virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*, es muy efectiva en el tratamiento del carcinoma superficial recidivante de vejiga. El OK432, una forma inactivada de *Streptococcus pyogenes*, ha sido ampliamente utilizado en el Japón y en otros países y parece efectivo en el tratamiento de los derrames malignos y, posiblemente, en otras formas de Cáncer. Un activador sintético de los macrófagos también posee efectos terapéuticos sobre algunos tumores experimentales y en la actualidad sólo se está valorando en la clínica.

Hasta la fecha, la inmunoterapia contra el Cáncer ha logrado algunos éxitos, pero se trata de un campo que aún está en sus primeros estadios de desarrollo. La mayoría de las estrategias prometedoras deben investigarse con un detalle considerablemente mayor y aún está por definirse las dosis y las condiciones óptimas para el tratamiento. Ello requerirá un enfoque metódico, con estrechas relaciones entre los estudios in vivo y la detallada valoración in vitro de sus efectos sobre el sistema inmune...(19)

5.5. OTROS

LA VITAMINA C Y SUS PROPIEDADES ANTIMUTAGÉNICAS: El término vitamina se utiliza para denominar a ciertas sustancias nutricionales esenciales para el hombre, el cual carece de las enzimas que hacen posible la síntesis de éstas por lo que requiere incluirlas en su dieta diaria. En



general, las vitaminas funcionan como cofactores en los procesos metabólicos y, en consecuencia, son requeridas en poca cantidad.

El nombre de vitamina deriva de las propiedades de amina y de vita o vida, debido a que su ingestión es necesaria para prevenir algunas enfermedades.

El ácido ascórbico es un compuesto hidrosoluble que posee propiedades ácidas y reductoras. Estas características se deben a su estructura de enodiol, que se halla conjugado con el grupo carbonilo en el anillo lactona. En solución, se ioniza con rapidez con el hidroxilo del C-3 y el ácido libre da a la solución un pH de 2.5. El segundo hidroxilo C-4 es mucho más resistente a la ionización.

Dentro de la vía de autooxidación de la molécula del ácido ascórbico se tiene un producto intermedio entre el anion ascorbato y el deshidroascorbico, que es el radical libre ascorbato o semideshidroascorbato, el cual es el responsable de la mayoría de las reacciones del ácido ascórbico en los sistemas biológicos.

A parte de su poder reductor, el ácido ascórbico es un apagador efectivo de radicales libres y está involucrado en la transferencia de electrones del citocromo C y algunos sistemas enzimáticos. El ácido deshidroascórbico a pH fisiológico es aparentemente inestable; el equilibrio con el anion ascorbato depende de la concentración de ambos, de la luz, del pH, de las trasas de cationes metálicos y de la fuerza iónica del medio.

Se ha determinado que el ácido ascórbico está involucrado con los diversas acciones en los sistemas biológicos. Participa como un factor durante la hidroxilación de dopamina por la dopamina B-hidroxilasa en la molécula adrenal, en la glándula pituitaria y en el sistema endócrino en general. Puede funcionar como un donador de electrones a través de membranas para las reacciones de aminación e hidroxilación. Por otro lado, concentraciones altas de ácido ascórbico en personas diabéticas pueden



tener un significado en las patologías asociadas a la enfermedad. Finalmente, el compuesto ha sido catalogado como uno de los más importantes agentes antioxidantes del plasma sanguíneo. Debido a sus propiedades químicas y a hechos experimentales, la vitamina C se le ha atribuido propiedades antígenotóxicas y anticarcinogénicas.

Los estudios realizados en diversos grupos étnicos demuestran que existe una estrecha relación entre los alimentos que se consumen y la distribución del daño sobre el material genético. A las sustancias capaces de contrarrestar el efecto mutagénico, independiente de sus mecanismos de acción, se les conoce con el nombre de antimutágenos. Estas sustancias pertenecen a una gran variedad de sustancias químicas: fenoles, tocofenoles, ácidos grasos, tioles, iones metabólicos, vitaminas y proteínas. La mayor parte de estas sustancias se han aislado de diversos vegetales, incluyendo frutas comestibles que se consumen en la dieta diaria.

La capacidad antimutagénica de la vitamina C se ha determinado en diversos sistemas de prueba, así como en diferentes organismos que van desde las bacterias hasta el hombre.

Investigaciones con un enfoque agudo en células de médula ósea de ratones adultos han demostrado que la vitamina C, aun en altas concentraciones, no presentan efecto genotóxico. En cambio, su presencia disminuyó el daño citogenético inducido por fármacos como la diyodohidroxiquinoleina y la mitomicina C. También se han observado que una dieta alta en compuestos de cromo hexavalente y bajas en vitaminas C se correlaciona con un significativo daño citogenético y con disminución de la actividad de las enzimas o-dimetilasa y el citocromo p450; en cambio en los animales tratados en las mismas condiciones, pero con una dieta alta en vitamina C, no se presentaron dichas alteraciones.

El uso clínico de la vitamina C para apoyar el manejo del Cáncer es aun incipiente y polémico. Entre 1974 y 1978, las investigaciones



demonstraron que pacientes con diversos tipos de Cáncer terminal fueron tratados únicamente con suplementos diarios de vitamina, en la que presentaron notables mejorías en su cantidad y calidad de vida; incluso registraron la presencia de regresiones totales. Esto propició una enorme controversia y cautela para usar la vitamina en pacientes con Cáncer.

En la actualidad, en vista de las numerosas evidencias experimentales sobre la utilidad de la vitamina C, éste compuesto nuevamente se considera un potencial agente útil en el tratamiento del Cáncer. En este sentido, el ácido ascórbico en unión de la vitamina E y el beta caroteno ha dado nuevos resultados para reducir la incidencia de lesiones premalignas orales como la leucoplasia.

La cautela para extender el uso del ácido ascórbico también se basa en evidencia sobre su genotoxicidad *in vitro*. La explicación de este fenómeno se refiere a una oxidación intracelular del compuesto que los transforma en ácido deshidroascórbico, con la consiguiente formación de peróxido de hidrógeno.

La aplicación de iones metálicos como el Cu (2+) puede potenciar el efecto mutagénico. En este sentido, se ha propuesto que el ácido ascórbico reduce el metal a Cu (+1) y que éste reacciona con el peróxido de hidrógeno, produciendo radicales libres hidroxilo o especies activas de oxígeno.

Algunos autores han mencionado la posibilidad de que el efecto mutagénico no se manifieste en organismos superiores, debido a la acción de enzimas como la catalasa y la superóxido dismutasa.

La vitamina C tiene, además de su función nutricional, propiedades automutagénicas y anticarcinogénicas susceptibles de aprovecharse en el beneficio del hombre. Sin embargo, es necesario profundizar las investigaciones para establecer las condiciones más idóneas para su uso,



eliminando o reduciendo la posibilidad de efectos secundarios indeseables...(16)

5.6. CONSECUENCIAS DE LOS TRATAMIENTOS

El futuro profesional y el odontólogo deben estar preparado para tratar debidamente a los pacientes con compromiso sistémico o algún tratamiento para interceptar alguna patología en especial, porque de nuestro oportuno diagnóstico, se logrará que los pacientes durante o después del tratamiento se obtendrá un resultado final.

Actualmente, el perfil del profesional en la salud oral, busca la integridad no solo profesional sino también personal, logrando así, con la atención a pacientes con compromiso sistémico un reto que desafía la capacidad y la seguridad demostrada para una acertada intervención por parte del profesional.

Las complicaciones orales de la Radioterapia son: La mucositis, la xerostomía, las infecciones, hipogeusia, trismus, caries, osteoradionecrosis.

La mucositis es causada por la reducción de las células epiteliales que llevan al adelgazamiento y la ulceración donde posteriormente pueden ser infectadas. Se desarrolla durante la tercera semana de radiación y mejora tres semanas después de la radiación.

La xerostomía se puede producir por destrucción temporal o permanente de las glándulas salivales acompañada con dolor o inflamación. Esta disminución de salida predispone a los pacientes a la caries dental. Además, hay que tener en cuenta que las glándulas submandibulares producen el 70% de la saliva. Cuando el paciente es tratado con radiación de 6.000 Rads, la secreción o el flujo salival disminuye en un 95% por la destrucción de los acinos glandulares salivales.

La hipogeusia por radiación es la alteración del sentido del gusto donde disminuye de 500 a 800 veces (75 al 99%). Esto sucede en la primera



semana de iniciado el tratamiento. Esta alteración se debe a que los microvellos de la lengua se lesionan afectando las papilas del sabor, disminuyendo la capacidad de percepción de los sabores dulce, salado, amargo y ácido. Esta disminución del gusto permanece en toda la terapia, pero esta normalidad regresa de 2 a 4 meses después de terminada la radioterapia. Si la terapia es mayor de los 6 000 Rads esta hipogeusia puede ser permanente.

El trismus se da por la radiación a los músculos de la masticación y la ATM puede producir fibrosis y espasmos musculares durante y después de la radioterapia. Si la radioterapia se combina con la resección quirúrgica empeora el trismus

La caries por radiación se da al existir la xerostomía y hace que se incremente la presencia de las bacterias cariogénicas produciendo decoloraciones marrones y/o negras sin aparente desmineralización atacando las puntas cuspídeas, bordes incisales y tercios cervicales especialmente, hasta llegar a la destrucción coronal, porque es de progreso rápido y destructivo.

La osteoradionecrosis es la complicación más seria porque este problema es irreversible. La radiación disminuye permanentemente el flujo sanguíneo y aumenta la fibrosis de los vasos dando como resultado una baja capacidad de cicatrización del hueso y de los tejidos blandos siendo más susceptibles a la infección, unido a lo anterior, la pérdida de capacidad de remodelación ósea, lleva a una respuesta deficiente al trauma. Después de los 3 000 Rads hay una reducción de la presión parcial de oxígeno por debajo de 20 mmHg, siendo éste un nivel crítico para la supervivencia de las células reparativas y de los osteocitos.

De los 2 maxilares, el inferior es el más susceptible a la osteoradionecrosis ya que tiene un suministro mayor de sangre a través de la arteria alveolar inferior.



La infección ósea puede llegar a ocurrir espontáneamente o ser causada por un trauma. También puede existir dolor o inflamación. Hay que tener mucho cuidado con las úlceras porque son focos y entradas de infección al hueso.

MANEJO ORAL: Se da durante las comidas sulfato de zinc. La hipogeusia más la mucositis y la xerostomía afecta el deseo del paciente para alimentarse adecuadamente. El paciente debe lavarse con una solución de bicarbonato de sodio y de agua con sal (una cucharada de bicarbonato, y media de sal, mezcladas en agua) 4 veces al día para aliviar el dolor y por 20min.

En el tismus hay que realizar ejercicios de apertura y cierre 20 veces (3 veces al día), durante y después de la radioterapia. A veces se debe ayudar con los dedos o con abatelenguas para realizar esta apertura.

En cuanto a la caries se deben de manejar con flúor durante y después del tratamiento ya sea con fluoruro de sodio al 1% o con fluoruro estañoso al 0.4% durante 5 a 10min. diarios y sin enjuagarse entre la primera media hora. Teniendo como desventaja y contraindicación, la pigmentación de los dientes con el fluoruro estañoso.

También se recomienda la saliva artificial.

En la osteoradionecrosis, el odontólogo debe ser muy conservador con los tratamientos, ya que si necesita cualquier tipo de cirugía se debe tener mucho cuidado, como minimizar el trauma en los tejidos; debe hacerse al antibioticoterapia, irrigar con solución salina estéril, también se debe ayudar con oxígeno hiperbárico antes y después de la cirugía, para evitar el riesgo de la osteoradionecrosis, porque el oxígeno hiperbárico estimula la actividad osteoblástica y promueve la cicatrización. El anestésico utilizado no puede tener vasoconstrictor. Si a la radioterapia se le une la cirugía (resección maxilar), ésta aumenta la necrosis ósea y destruye físicamente al paciente.



Todo esto unido a una excelente higiene oral.



MANEJO ANTES DE LA RADIACIÓN: Se debe realizar un excelente examen clínico y radiográfico, profilaxis, excelente higiene oral, y un buen plan de tratamiento.

Si se realiza alguna cirugía, se tiene que esperar para iniciar la radioterapia de 10 a 15 días para que cicatricen bien los tejidos.

Las prótesis deben estar bien adaptadas para evitar la irritación.

MANEJO DURANTE LA RADIACIÓN: Cita semanal al odontólogo.

MANEJO DESPUÉS DE LA RADIACIÓN: El paciente se cita trimestralmente para realizarle una correcta profilaxis y aplicación de flúor.

Si se le va a realizar una prótesis, hay que elaborarla 3 meses después, siempre y cuando no haya mucositis y los tejidos blandos estén intactos.

Esto se debe realizar con el apoyo del oncólogo...(4)

Se usa la Quimioterapia para tratar de aumentar la calidad de vida del paciente con Cáncer. Las drogas más usadas (antimetabólicas) son el methotrexate, el cytabine, el bleomicin, el fluorouracil y el cis-platinum.

Las complicaciones orales y sistémicas por el uso de estas drogas afectan más a los niños que a los adultos.

Existen varios factores que influyen en la severidad y en el tipo de complicación como: el tipo de paciente, el tipo y el sitio de la malignidad, dosis y duración del tratamiento y el cuidado odontológico antes, durante y después del tratamiento.



Las manifestaciones orales más comunes son: mucositis, ulceraciones, infecciones bacterianas, virales y por hongos, hemorragia, gingivitis, caries, xerostomía, neurotoxicidad.



En los niños puede producir hipoplasias adamantinas, microdoncias, agenesias, erupciones retardadas, abortos radiculares, enanismo radicular.

En la neurotoxicidad puede afectarse tóxicamente en los tejidos nerviosos. Se sospecha si el paciente manifiesta tener una dolor constante, severo y generalmente bilateral (ATM o dental) y no hay causa odontogénica o mucosa, y además con las radiografías se descartan cualquier causa.

En las hemorragias se presenta sangrado de las encías y de la mucosa por la quimioterapia, ya que estas drogas afectan el recuento normal de trombocitos (plaquetas).

La severidad del sangrado refleja el grado de trombocitopenia y es mayor durante los períodos de neutropenia e inmunosupresión. Si el recuento es mayor de 50 000mm³ de plaqueta puede que no haya hemorragia, pero si es menor de 20 000mm³ siempre hay hemorragia.

En cuanto a la infección el riesgo es muy alto porque el paciente está inmunosuprimido, debido a que se afecta a la médula ósea y hay eritema y sangrado como signos de infección.

Las fuentes de infección son: la flora endógena, el ambiente hospitalario y la piel, y las consecuencias aumentan por la interacción por la enfermedad, el tratamiento y el microorganismo.



Existen varios sitios especiales para favorecer la presencia de microorganismos, como la mucosa superficial, el periodonto, la pulpa y la zona periapical, produciendo celulitis, abscesos hasta bacteremias y septicemias.

Las infecciones fúngicas más comunes son la Candidiasis o moniliasis, especialmente en periodos de inmunosupresión y neutropenia, y por el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, inadecuada higiene oral y desnutrición.

Las infecciones bacterianas se producen por las bacterias gram+ (estafilococos, estreptococos) abren camino a las gram- (pseudomonas, escherichia coli, proteus) que son oportunistas porque las gram+ afectan la integridad de la mucosa.

Las lesiones cariosas, abscesos, bolsas periodontales deben ser tratadas 10 días antes de empezar el tratamiento para el Cáncer.

En las infecciones virales la más común es la ocasionada por el herpes simple, y muy esporádicamente aparece el cetomegalovirus. Son dolorosas y se diseminan retardándose su recuperación de 5 a 6 semanas.

MANEJO ORAL: En la mucositis, el tratamiento es paleativo, por lo que la boca debe mantenerse húmeda, libre de restos alimenticios y de placa bacteriana para así prevenir el crecimiento de bacterias, hongos y virus, y ayudado también con profilaxis.

El paciente debe lavarse con una solución de bicarbonato de sodio y de agua con sal (1 cucharada de bicarbonato, ½ de sal, mezcladas en agua) 4 veces al día para aliviar el dolor y por 20 min. teniendo cuidado de no tragarse. Si el paciente además es hipertenso no se mezcla con sal. También se utiliza el anestésico tópico (Lidocaína al 2%) 30 min., antes de cada comida y además, tener cuidado porque se puede anestesiar el paladar blando y la epiglotis y producir ahogo o bronco-aspiración.



A veces se alivia con una mezcla de 50:50 Kaopectate (kaolin pectate) que provee una capa protectora (jarabe para la tos que ayuda a disminuir la inflamación). No se usan los enjuagues bucales con aerosol porque contienen alcohol, como los antisépticos y el benadryl.

El tabaco y el alcohol los debe eliminar completamente el paciente, porque son irritantes y carcinogénicos para la laringe, el esófago y los pulmones, y por lo tanto puede empeorar la situación. También el paciente debe evitar consumir alimentos calientes, duros y ácidos.

En el caso de la Neurotoxicidad, se emplean los anestésicos y a veces del tipo narcótico. Cuando se termina la quimioterapia debe desaparecer el dolor.

Para el caso de las hemorragias, el manejo oral, sería tratar al paciente antes de la quimioterapia, pero si al paciente se le debe realizar algún procedimiento odontológico durante el tratamiento, hay que tener en cuenta lo siguiente: ordenar exámenes de laboratorio para observar que los granulocitos no estén por debajo de 1 000mm³, que las plaquetas no sean menores de 40 000 mm³, y además que el tiempo de coagulación esté normal porque por el contrario si no se cumplen estos valores no se puede atender al paciente, por los riesgos anteriormente mencionados. Así como el paciente debe mantener una excelente higiene oral.

El manejo oral de las infecciones fúngicas, bacteianas y virales se deben hacer cultivos de las lesiones para saber cuál es el microorganismo agresor y así realizar un buen tratamiento.

El paciente debe tener una excelente higiene oral tanto de los dientes como de las prótesis (retirla siempre de noche). Los labios y las mucosas se hidratan para disminuir la fricción y así remover el tejido desbridado y microorganismos de las úlceras y de algunos tejidos. Se usan los enjuagues orales que no contengan alcohol o fenol ya que aumentan el dolor.



El Ketoconazole oral es recomendado para infecciones crónicas y más extensas de la cavidad oral como la candidiasis esofágica, pero tiene como desventaja que está asociado con toxicidad hepática, la cual puede producir una necrosis posteriormente.

Para disminuir la presencia de las enfermedades bacterianas se sugiere una excelente higiene de la quimioterapia, y después de este tratamiento se pueden hacer los tratamientos odontológicos o sino se hace durante los periodos de remisión (exacerbación) y/o cuando el recuento de las células sanguíneas esté en los valores normales.

MANEJO ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA: Se debe manejar un ambiente oral saludable para disminuir las complicaciones. Al realizar una excelente profilaxis dental evita las infecciones, el dolor por la mucositis y el sangrado gingival.

La higiene oral se realiza con un cepillado de dientes extrablando de nylon (o reblandecer las cerdas en agua caliente), utilizando una pasta con flúor o que contenga bicarbonato de sodio.

MANEJO DURANTE LA QUIMIOTERAPIA: Se suspende el cepillado si hay leucopenia (por debajo 2 000 mm³) y si al cepillarse sangra demasiado. Para la higiene oral se puede utilizar un cepillo muy blanco o preferiblemente gasas. Para remover la placa se debe usar una gasa envuelta en un dedo.

No se debe recomendar el uso de la seda dental y mucho menos de los palillos cuando hay inflamación y sangrado espontáneo de la encía.

Si el paciente necesita tratamiento para cirugía oral, cirugía periodontal o endodoncia, en el hallazgo de laboratorio los glóbulos blancos no pueden estar por debajo de 2 000 mm³, y las plaquetas no deben estar disminuidas de 6 000 mm³, para así prevenir infecciones y hemorragias. También se va a ayudar con antibiótico-terapia de acuerdo con el oncólogo tratado.



MANEJO DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA: El paciente debe visitar al odontólogo para que sea controlado cada 3 o 6 meses. Además, para realizar la profilaxis y aplicarle flúor. Al finalizar la quimioterapia todos los efectos secundarios deben desaparecer...(3)



CONCLUSIONES

PRIMERA. El Cáncer bucal es un crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir el tejido circundante y metastaziar a puntos distantes del organismo asegurando un equilibrio entre los tejidos compatibles con la vida.

SEGUNDA. El Cáncer en sí no es una enfermedad nueva, ha acompañado siempre al hombre por lo menos desde la prehistoria hasta nuestros días, tratando de combatirla por los diferentes medios posibles.

TERCERA. El Cáncer de cabeza y cuello constituye alrededor del 4% de todos los cánceres, y ubicando al Cáncer de boca en la posición número 7 dentro de una escala de los principales tumores malignos en México;

CUARTA: En México suele afectar a ancianos de más de 65 años y presenta una notoria asociación con el consumo prolongado del tabaco y alcohol principalmente.

QUINTA. En cada uno de los tipos de Cáncer se ha demostrado que los hábitos predominantes en cada lugar son relativos sobre todo, al consumo de tabaco, a las tradiciones alimentarias, a la actividad física, así como su predisposición genética, inmunológica, hormonal y viral.

SEXTA. Se ha demostrado que al Cáncer oral le anteceden lesiones más propensas a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal, existen lesiones principalmente precancerosas como lo es la leucoplasia y la eritroplasia, no descartando la posibilidad de la presencia de otras lesiones



como lo son el líquen plano erosivo, anemia ferropénica crónica, fibrosis bucal subcutánea, lupus eritematoso discoide y queratosis actínica.

SÉPTIMA. Las características biológicas de las células cancerosas se conocen en gran medida, gracias a los experimentos en los que se ha hecho proliferar a estas células bajo distintas condiciones. Cuando se comparan las células normales con sus derivados transformados, llamados tumorigenos se encuentran numerosas desviaciones del fenotipo celular, que comprenden rasgos tan distintos como la morfología, el metabolismo energético y la respuesta de los factores estimulantes del crecimiento.

OCTAVA. El Cáncer bucal surge de alteraciones genéticas adquiridas o heredadas. En las células normales los genes supresores y los proto-oncogenes trabajan unos contra otros a fin de regular la división y crecimiento celular. Los proto-oncogenes están codificados para proteínas que impulsan el crecimiento celular, en tanto que los genes supresores preservan bajo control el crecimiento.

Cuando un proto-oncogen sufre cambio, el resultado es la formación de un oncogén. Este estimula el crecimiento celular situación que deriva a veces en crecimiento descontrolado con regulación alterada, rasgo típico de las células cancerosas. Los oncogenes pueden activarse mediante mutaciones mínimas de un gen, la amplificación de un gen o la sobre expresión del mismo. En el Cáncer oral se reconocen la intervención de las mutaciones, la pérdida del material genético en ciertos cromosomas a sí como la sobre expresión de un gen. El más conocido es el gen *p53*. Cuando su derivado proteico sufre alteración estructural, pierde la capacidad para suprimir el crecimiento celular en presencia del daño al ADN. El 50% de todos los cánceres orales se relacionan con mutaciones de *p53*, que pueden ser provocadas por el tabaquismo.



Las alteraciones genéticas que derivan en Cáncer tienen múltiples orígenes. Carcinógenos químicos, como los encontrados en el humo del tabaco o tal vez el ambiente, motivan cambios en los genes *p53*. El alcohol puede operar directamente sobre *p53*; al parecer, incrementa la permeabilidad de la mucosa bucal y la deshidrata.

Algunos virus causan en ocasiones alteraciones genéticas. Los virus herpes como el virus herpes simple y el Epstein-Barr pueden operar con otros carcinógenos para promover el Cáncer.

NOVENA. La transformación de célula normal a maligna, puede resultar de varias causas diferentes, cuya naturaleza particular puede ayudar a determinar si el sistema inmunitario es capaz de controlar el crecimiento de células tumorales. Estos eventos transformantes pueden presentarse de manera espontánea por mutaciones al azar o rearrreglo de genes, de modo alterno, pueden ser inducidos por carcinógenos químicos, físicos o virales.

El campo de la inmunología de los tumores se basa en gran parte a la suposición de que los tumores expresan antígenos que permiten la separación inmunitaria de células malignas y células normales.

Parece ser muy variable la aparición precisa de cada uno de los subgrupos de células T y la función de células T en la respuesta antitumoral, por las células específicas de T en cada subgrupo que son capaces de mediar erradicación tumoral, y se han detectado en sangre periférica de pacientes individuales y en células que infiltran a los tumores humanos.

Existen varios mecanismos mediante los cuales la célula tumoral pueden interferir de manera no específica con la expresión de la inmunidad del individuo. Algunas células tumorales pueden liberar factores solubles que supriman directamente la actividad inmunitaria. La presencia del Cáncer puede inducir respuestas inmunes antitumorales en las que intervienen células T y células B productoras de anticuerpos o ambos tipos de células.



DÉCIMA. Los cánceres de la cavidad oral más frecuentes en el paciente geriátrico son: el carcinoma espinocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma de lengua y carcinoma intróseo, incurriendo todos ellos en pacientes de la quinta a la séptima década de la vida y predominantemente en el género masculino que en el femenino, asociándolos todos ellos con el consumo del tabaco, alcohol, la exposición a la luz solar y anomalías en los tejidos dentarios.

DECIMOPRIMERA. Los tratamientos aplicados en el Cáncer bucal son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia. Cada caso es diferente en cuanto al plan a ejecutar. Dependiendo del tipo del tumor, la localización, la edad del paciente, el estado general. El resultado de esta terapéutica se verá influido por complicaciones derivadas de infecciones, hábitos como el tabaco y el alcohol, así como la aparición de segundos cánceres.

DECIMOSEGUNDA. Las complicaciones orales de la radioterapia son: La mucositis, la xerostomía, la infección, la hipogeusia, el trismus, caries por radiación y osteorradionecrosis.

DECIMOTERCERA. Las complicaciones orales y sistémicas por el uso de quimioterapia afectan más a los niños que a los adultos. Existen varios factores que influyen en la severidad y el tipo de complicación como: el tipo de paciente, el tipo y sitio de la malignidad, dosis y duración del tratamiento y el cuidado odontológico antes, durante y después del tratamiento. Las manifestaciones orales más comunes son: mucositis, ulceraciones, infecciones bacterianas, virales y por hongos, hemorragias, gingivitis, xerostomía y neurotoxicidad.



DECIMOCUARTA. Nosotros como Cirujanos Dentistas que trabajamos en la comunidad debemos mantenernos activos en la educación de la población informando a los pacientes y a la población en general sobre los posibles riesgos de Cáncer que se asocian a carcinógenos ambientales como el tabaco, la exposición a la luz ultravioleta y los productos químicos. También se deben comentar otros factores que incrementan el riesgo de Cáncer, tales como la historia familiar, los hábitos y costumbres.

DECIMOQUINTA. Nosotros como profesionales de la odontología seguimos creyendo que el Cáncer es curable si se diagnostican a tiempo, y es por eso que creemos que el odontólogo debe ser entrenado para el diagnóstico precoz de las lesiones que afectan a la cavidad bucal.

La enseñanza de la Odontología no debe ser enfocada básicamente hacia el diente, debido a que la odontología es mucho más que eso, por lo que es indispensable hacer énfasis en la patología bucal a nivel académico, ya que solo así los futuros odontólogos serán capaces de descubrir todas aquellas situaciones anormales que pueden tener asiento en la cavidad bucal, contribuyendo así en muchos casos a salvar la vida del paciente.

Se debe crear conciencia no sólo entre odontólogos sino también en la población en el sentido de evitar o disminuir los hábitos nocivos, como el tabaquismo y el alcoholismo que actúan como factores desencadenantes en la aparición de distintas lesiones orales, sin contar en las que producen en el resto del organismo, para así evitar que ésta enfermedad se detecte en etapas tardías y en la mayoría de ellos en los pacientes geriátricos.



GLOSARIO

- 1.- ABLACIONES: Acción y efecto de quitar.
- 2.-ANAPLASIA: Cambio en la estructura celular y en su orientación recíproca caracterizado por la pérdida de diferenciación y la vuelta a una forma más primitiva.
- 3.-ANTIGENOTÓXICO: Sustancia que tiene la propiedad o capacidad de contrarrestar el efecto genotóxico.
- 4.-ANTIMUTAGÉNICO: Sustancia capaz de contrarrestar el efecto mutagénico independiente de sus mecanismos de acción.
- 5.- ARECA: Género de palmáceas que comprende alrededor de 50 especies originarias de Asia y Australia.
- 6.- AZOOSPERMIA: Falta de espermatozoides en el semen.
- 7.- BUYOS: Mixtura hecha con el fruto de la areca, hojas de betel y cal de conchas, que mascan los naturales del extremo oriente.
- 8.- CARCINÓGENOS: Sustancia que provoca o induce al desarrollo del Cáncer.
- 9.- CELIBATO: Estado de soltería que se refiere generalmente a las personas que no han contraído matrimonio en virtud de voto de castidad.
- 10.- CITOSTÁTICOS: Cualquier fármaco que inhibe la multiplicación o el desarrollo celular.
- 11.- DESHOLLINADORES: Dícese de los trabajadores dedicados a retirar el hollín de las chimeneas.
- 12.- GENOTÓXICO: Sustancia capaz de provocar daño a nivel genético.
- 13.- LOGANDOS: Sitio de unión.
- 14.- MELANESIA: Región geográfica del Pacífico que contiene Nueva Guinea y diversas islas.
- 15.- MITÓGENOS: Agente que desencadena la mitosis.



-
- 16.- OLIGOSPERMIA: Secreción insuficiente de semen.
 - 17.- OMINOSAS: Dícese de aquello que puede ser agresivo.
 - 18.- SEMINOMA: Tumor maligno de los testículos.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- AMIEL Jean L. "MANUAL DE ONCOLOGÍA". Editorial Toray-Masson, S. A. Febrero 1978. Barcelona, España., pp. 28-133.
- 2.- BERG Jonas. "Uso de p53 y Otros Datos Para el Desarrollo de Tratamientos en el Cáncer de Mama". Nuevas Tendencias en Oncología. Revista Latinoamericana de la European School of Oncology. Junio 1999. Vol. 3. No. 2. Milán, Italia., pp. 318-319.
- 3.- BLANCO URIBE María del Pilar. "Pacientes con Cáncer Sometidos a Tratamiento con Base en Quimioterapia". Federación Odontológica Colombiana. Enero-Junio 1996. No. 182., pp. 47-54.
- 4.- BLANCO URIBE María del Pilar. "Pacientes con Cáncer Sometidos a Tratamiento con Base en Radioterapia". Federación Odontológica Colombiana. Enero-Junio 1996. No. 182., pp. 55-57.
- 5.- DAÑOS A LA SALUD. Sistema Nacional de Salud. Boletín de Información Estadística 1999. No.19. Vol.11. Secretaría de Salud. Octubre 2000.
- 6.- DICCIONARIO DE MEDICINA OCÉANO MOSBY. Grupo Editorial Océano. 1996. Barcelona, España., pp. 195, 898, 1261.
- 7.- DOS SANTOS SILVA Isabel. "EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER". Editorial Thaus sl. 1999. Barcelona, España., pp. 1-9.



- 8.- FLORES Guillermo. "PATOLOGÍA ONCOLÓGICA". Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1997. México., pp. 1-13, 32-43.
- 9.- ISSELBACHER y col. "HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA". 13ª. Edición. Vol. I. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1992. Madrid, España., pp.436-450.
- 10.- JARAMILLO ANTILLÓN Juan. "EL CÁNCER". Fundamentos de Oncología. Vol.I. Editorial de la Universidad de Costa Rica. 1999. San José Costa Rica., pp. 235-245, 27-29.
- 11.- JOHNSON Newell. "¿Cómo Conocemos y Tratamos el Cáncer Oral y las Lesiones Potencialmente Malignas?". FDI World. Septiembre-Octubre 1997., pp. 7-13.
- 12.- KOONTOGKAEW S. Y Col. "Alterations of p53, pRb, cyclin D1 and cdK4 in human oral and pharyngeal squamous cell carcinomas". Oral Oncology. 2000. Vol. 36., pp. 334-339.
- 13.- LA PÁGINA DEL JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE. "Riesgo de Cáncer Oral, Historia Sexual y HPV". Journal of the National Cancer Institute. Noviembre 4, 1998. Vol. 90. No. 21., pp. 373.
- 14.- LEFKOWITCH Jay H. "ATLAS DE HISTOPATOLOGÍA". Ediciones Doyma. 1992. Barcelona, España., pp. 20-25, 79-81, 120-130, 206-209.
- 15.- LISKER Rubén. "INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA HUMANA". Editorial Manual Moderno. 1994. México., pp. 205-219.



- 16.- MADRIGAL B. Eduardo. "La Vitamina C y sus Propiedades Antimutagénicas". Revista del Instituto Nacional de Cancerología. Abril-Junio. 1997. Vol 43. No.2., pp. 100-104.
- 17.- McCARTHY Philip L. "ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL". 2ª. Edición. Librería el Ateneo Editorial. 1985. México., pp. 157-175.
- 18.- MENESES GARCÍA Avelardo. "PRINCIPALES NEOPLASIAS MALIGNAS EN MÉXICO". Editorial Manual Moderno. 1999. México., pp. 17-22.
- 19.-MURPHY Gerald P. "ONCOLOGÍA CLÍNICA". De la American Cáncer Society. 2ª. Edición. Publicación Científica Washington. 1996., pp. 1-223, 399-423.
- 20.- NAGAO T. Y Col. "Serum Antioxidant Micronutrients and the Risk of Oral Leucoplakia Among Japanese". Oral Oncology. 2000. Vol. 36., pp. 470.
- 21.- NEVILLE Brad W. "COLOR ATLAS OF CLINICAL ORAL PATHOLOGY". Lea & Febiger. 1991. Philadelphia., pp. 202-2213, 308-313.
- 22.- NICOT Roberto F., y col. "Factores de Riesgo en las Lesiones Premalignas y Malignas del Complejo Bucal". Revista Cubana Estomatológica. Julio-Diciembre, 1995. Vol. 2. No. 32., pp. 60-63.
- 23.- OFICIALIA MAYOR. Mortalidad 1999. Dirección General de Estadística e Informática. S.S.A.



- 24.- PINDBORG Jens J. "ATLAS DE LAS ENFERMEDADES DE LA MUCOSA ORAL". 3ª. Edición. Salvat Editores, S. A. 1981. México., pp. 70-82. 176-183.
- 25.- PINDBORG Jens J. "CÁNCER Y PRECÁNCER BUCAL". Editorial Médica Panamericana. 1981. Buenos Aires, Argentina., pp. 15-174.
- 26.- REGEZI Joseph A. y col. "PATOLOGÍA BUCAL". 3ª. Edición. McGraw-Hill Interamericana. 2000. México., pp. 71-85.
- 27.- RODRÍGUEZ DONADO M. "Actitud del Profesional de la Salud Bucodental Ante el Cáncer Bucal". Actitudes Odontoestomatológicas. Julio, 1995. Vol. 55. No. 6. Madrid, España., pp. 19-24.
- 28.- RUIZ J. Y Col. "Carcinoma Intraóseo Primario del Maxilar Superior Originado en un Quiste Folicular: Presentación de un Caso y Revisión de la Literatura". Actualidades Odontoestomatológicas. 1995. Vol. 7. No. 55. Madrid, España., pp. 71-76.
- 29.- SAPP J. Philip Y Col. "PATOLOGÍA ORAL Y MOXILOFACIAL CONTEMPORÁNEA". Editorial Harcourt. 2000. Madrid, España., pp. 152, 178, 188, 347, 352-353.
- 30.- SCULLY C. Y Col. "Genetic Aberrations in Oral or Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Clinico Pathological Applications". Oral Oncology. 2000. Vol. 36., pp. 404-407.
- 31.- SEIJAS BRUNICARDI Alberto. "Carcinoma Espinocelular en Borde de Lengua". Acta Odontológica Venezolana. 1996. Vol. 34. No. 3., pp. 28-32.



-
- 32.- SEIJAS BRUNICARDI Alberto. "Leucoplasia y su Tratamiento". Acta Odontológica Venezolana. 1996. Vol. 34. No. 2., pp. 36-39.
- 33.-SHAFER William G. "TRATADO DE PATOLOGÍA BUCAL". 4ª. Edición. Editorial Interamericana. 1986. México., pp. 110-132, 247-258.
- 34.-STITES Daniel P. "INMUNOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA". 7ª. Edición. Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V. 1993. México, D. F., pp. 681-690, 737-743.
- 35.- TYLDESLEY W. R. "ATLAS DE ENFERMEDADES OROFACIALES". 2ª. Edición. Mosby-Year Book Wolfe Publishing. 1992. Madrid, España., pp. 50-52, 95-111, 119-125, 159-162, 182-183.
- 36.- VAN DER WAAL Isaac. "ORAL PATHOLOGY". Quintessence Book. 1988. Chicago, Illinois., pp. 266-278.
- 37.- VILLAR RODRÍGUEZ A. "MONOGRAFÍAS CLÍNICAS EN ONCOLOGÍA". Tomo 3 Cáncer de Cabeza y Cuello. Ediciones Moya. 1989. Barcelona, España., pp. 1-120.