



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

IDENTIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS EN
CARCINOMA EPIDERMÓIDE BUCAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

VERÓNICA VÁZQUEZ MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS CUAUHTÉMOC HERNÁNDEZ GUERRERO

ASESORES

CD. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN
DRA. MARÍA DOLORES JIMÉNEZ FARFÁN
LIC. AURORA DEL CARMEN SÁNCHEZ GARCÍA

MÉXICO D. F.

2008



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar a este momento tan importante en mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México en cuyas aulas logre mi formación profesional y humana.

A la Facultad de Odontología y a su personal docente por su calidad educativa y profesional que guiaron mi aprendizaje.

A mis padres Juan Luis y Carmen por su apoyo, guía y confianza en la realización de mis sueños. Soy afortunada por contar con su amor, comprensión y ejemplo. Esta tesis es suya

A mis hermanos Juan y Faby por sus comentarios, sugerencias y opiniones, además de ser la mejor compañía para compartir el mismo techo.

A mi familia por todos los consejos y ayuda que me han brindado a lo largo de mi vida.

A Jorge por su amor, comprensión y apoyo que me ayuda a lograr lo que me propongo. Gracias por escucharme y por tus consejos. Gracias por ser parte de mi vida. Te amo.

A mis amigos que estuvieron conmigo y compartimos tantas aventuras, experiencias, desveladas y triunfos. Gracias por recordarme que hay personas valiosas en el mundo.

Al doctor Juan Carlos Hernández por permitirme ser parte del grupo de trabajo. Sus consejos, paciencia y opiniones sirvieron como herramienta para mi realización profesional.

A Fernando, Dra. Dolores, Mary, Claudio, Claudia, Dr. Israel. Dra Santa Ponce, Dr. Fernando Tenorio y Dra. Alejandra Greenham, por su disposición y ayuda brindadas para realizar este proyecto.

INDICE GENERAL

Antecedentes	6
Carcinoma epidermoide	6
Epidemiología	6
Factores etiológicos	7
Características Clínicas	10
Radiológicos	12
Histopatología	13
Factores pronostico y Predictivos	14
Células Dendríticas	15
Diferenciación y migración	16
Cáncer y células dendríticas	17
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Hipótesis	21
Objetivo General	21
Objetivos Específicos	21
Universo y Población	21
Material y método	21
Recursos	23
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Criterios de eliminación	24
Variable independiente	24
Variable dependiente	24
Método para el procesamiento de datos	24
Análisis estadístico de datos	24
Resultados	25
Discusión	32
Conclusiones	35
Bibliografía	36

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide bucal es una neoplasia maligna de origen epitelial, a diferencia de otras neoplasias malignas, este permanece en una situación local-regional por un largo periodo de tiempo, su metástasis a otros órganos se desarrolla solo en estados tardíos de la enfermedad. La progresión neoplásica del carcinoma epidermoide bucal incluye una invasión local, diseminación a cavidades anatómicas y una metástasis linfática o hematógena. El aspecto clínico y el grado de displasia de las lesiones premalignas de la cavidad bucal sugieren su capacidad de malignizar.

La carcinogénesis se caracteriza por la desregulación de funciones celulares normales como la división, la diferenciación y la muerte celular. Actualmente se investigan nuevos marcadores moleculares para proporcionar información adicional a la recopilada en el examen clínico y el estudio histopatológico.

El sistema inmune no solo es importante para la protección contra infecciones, sino también para el reconocimiento de células neoplásicas. Se ha reconocido que la falta de inmunidad natural contra lesiones malignas como el melanoma puede ser debida a una deficiencia en la presentación de antígenos por parte de las células dendríticas (CD). Las CD son las más potentes células presentadoras de antígenos, ellas juegan un papel clave en la inmunidad neoplásica y participan activamente en la generación de células T efectoras antitumores. Las CD son particularmente eficientes en ejecutar la vía dependiente del complejo mayor de histocompatibilidad II (MCH) en la presentación de antígenos. En hospederos con presencia de tumores, las CD toman, procesan y presentan antígenos asociados a tumores a células T nativas o de memoria. El MCH clase II restringe la presentación de CD al internalizar y procesar péptidos para encaminar a la generación de células T efectoras específicas capaces de reconocer y eliminar las células neoplásicas. Las CD son una población heterogénea de células de alta motilidad, que se originan de células precursoras de medula ósea y migran a través de vasos sanguíneos a tejidos periféricos no linfoides capturando antígenos, para viajar a tejidos linfoides, donde se procesa y presenta el

antígeno. El comportamiento de las CD está relacionado a su origen hemapoyético, estado de maduración y localización, por ejemplo, las CD inmaduras están consideradas principalmente como endocíticas de antígenos, fenotípicamente distintas a las CD maduras, que son excelentes presentadoras de antígenos. Las CD asociadas a tumores (CDAT) pueden estar en particular desventaja, debido a que los tumores o factores asociados a tumores han mostrado inducir apoptosis en las CD o impedir su maduración. No obstante, numerosos reportes en la literatura sugieren que la presencia de CDAT está asociado con mejoras en los pronósticos de vida de los pacientes con cáncer, además de disminuir la reincidencia o metástasis. En contraste, pacientes con escaso infiltrado de CD se han relacionado con pronósticos pobres. Pocas CD han sido observadas en lesiones provenientes de metástasis comparada con las lesiones primarias. Estas observaciones han encaminado a la hipótesis que la localización de CDAT favorece la generación de células efectoras reactivas a neoplasias, debido a la habilidad de las CD de internalizar células tumorales apoptóticas o necróticas para su procesado y presentación, así las CD juegan un rol central en la regulación y mantenimiento de respuesta inmune celular contra el cáncer.

El objetivo del trabajo fue identificar y contabilizar las CD dentro del carcinoma epidermoide oral en sus distintos grados de diferenciación.

ANTECEDENTES

CARCINOMA EPIDERMOIDE

DEFINICIÓN

Neoplasia maligna epitelial invasiva, presenta diversos grados de diferenciación, es propensa extenderse de manera temprana y producir metástasis a linfonodos. Se presenta predominantemente en personas entre la quinta y sexta década de la vida.^{1,2}

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia global y regional de mortalidad del cáncer propicio el desarrollo por parte de 191 países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el estudio global de enfermedades Global Burden Disease (GBD).ⁱ Éste clasifica a las causas de muerte en: enfermedades transmisibles y no transmisibles. En el año 2000, aproximadamente 56 millones de muertes ocurrieron a nivel mundial, las enfermedades no transmisibles representaron el 58%, las transmisibles 33% y las lesiones 9%. El cáncer representó 7 millones de muertes, es decir, 13% de la mortalidad total (22% de las enfermedades no transmisibles); fue precedido por enfermedades cardiovasculares (29% del total) e infecciones y enfermedades parasitarias (19%). Más del 60% de las muertes por cáncer ocurrieron en países en desarrollo; el cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte, seguido por el de estómago, hígado, colon, recto y mama. Las neoplasias malignas de la cavidad oral y orofaríngeo representaron el octavo lugar dentro de la incidencia.ⁱⁱ

Globalmente, un aproximado de 389,650 casos ocurrieron en el año 2000; 266, 672 fueron para cavidad bucal y 122, 978 para orofaringe, representando 5% de todas las neoplasias malignas en hombres y 2% para las mujeres. En suma a lo anterior, se ha reportado aumento de su incidencia en pacientes jóvenes, particularmente en hombres.¹ Los sitios anatómicos de mayor afección son lengua y labio inferior, a pesar de las nuevas terapias utilizadas la mortalidad por esta neoplasia no ha mejorado.⁵

Más del 90% de las neoplasias malignas de la cavidad bucal y orofaringe son carcinomas de células escamosas, no obstante, existe variabilidad con respecto a diferentes sitios anatómicos, algunos por su proximidad anatómica son muy difícil de diferenciar, en caso de orofaringe.

Se ha reportado que el género masculino presenta mayor afección que el femenino, esto se atribuye al abuso en el consumo de tabaco y alcohol; sin embargo en la India, se puede encontrar gran incidencia en mujeres debido al consumo de tabaco masticable. La variabilidad en el rango de incidencia de carcinoma bucal hombre-mujer es globalmente bajo comparado con el de orofaringe, debido a que probablemente al consumo de tabaco y alcohol aumenta el riesgo⁶

En México, el Instituto Nacional de Cancerología (INCaN) en el periodo de 1985 a 1994 reportó 28 581 pacientes con confirmación histológica de neoplasia maligna, la distribución en la incidencia de cavidad bucal fue de 415 casos para hombres representando el quinto lugar, 265 casos en mujeres, representando el décimo tercer lugar.⁷

FACTORES ETIOLÓGICOS Y DE RIESGO

Género y edad: Aparentemente no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres con lo que respecta al género como factor de predisposición o pronóstico, aunque algunos autores señalan que las mujeres presentan un menor grado de supervivencia.^{8,9}

Por otra parte, un factor que ha podido ser demostrado es que a mayor edad existe mayor riesgo y el pronóstico es mas pobre. Diversos estudios han demostrado que el número de mutaciones en DNA aumenta así como disminuye la capacidad de reparación en el material genético.¹⁰

TABACO Y ALCOHOL

Los factores de riesgo predominantes para el desarrollo de carcinomas bucales son el abuso en el consumo de tabaco y alcohol, de forma sinérgica. En Japón, Europa y América estos factores representan el 75% de los factores causales de lesiones malignas.⁶ El etanol puede ser oxidado en la cavidad bucal por la enzima alcohol deshidrogenasa clase III.

Esta oxidación produce alteraciones en el metabolismo oxidativo general de las células de la mucosa oral y se considera que estas alteraciones pueden desencadenar modificaciones en la regulación celular que provocan neoplasias en la cavidad bucal.¹¹ Se ha demostrado que el riesgo relativo se multiplica en cavidad bucal ante el uso de alcohol y tabaco, al igual que en laringe y faringe. Por otra parte, estudios han intentado determinar la diferencia entre vinos, cervezas y licores fuertes, generalmente indicando que es el alto consumo de bebidas alcohólicas la que confiere el riesgo, y las diferencias en el riesgo estimado son ampliamente propiciadas por el patrón socio-cultural de muchas poblaciones.⁶

El consumo de tabaco en formas masticables es la mayor causa de carcinomas de células escamosas en cavidad bucal y orofaringe en el subcontinente asiático; principalmente en la región sureste, China y Taiwán. El origen proviene principalmente del betel que contiene Areca e hidróxido de calcio.⁶ Ésas nueces han sido declaradas carcinogénicas para consumo humano por la International Agency For Research on Cancer (IARC).¹² No obstante, el tabaco tradicional producido en el Sudán y Medio oriente, que es pulverizado y fermentado, es mezclado con bicarbonato de sodio, esto le confiere altos niveles de nitrosaminas que son altamente carcinogénicas.⁶

Estudios recientes han comprobado que el humo del cigarrillo provoca mutaciones en el ADN, así como aterosclerosis, además de provocar lesiones crónicas en los pulmones, aumenta el proceso de envejecimiento ya que impide la oxigenación tisular.¹²

CONDICIONES SOCIOECONÓMICAS

Leite y Koifman han demostrado que el desarrollo, resultado o desenlace del carcinoma es negativo cuando los pacientes habitan en condiciones socioeconómicas y culturales bajas esto se atribuye a la pobre higiene bucal y la falta de atención de servicios médicos debido a que las personas no tienen una educación ni los recursos para tener una adecuada salud bucal.¹⁰

ESTADO NUTRICIONAL

Recientes trabajos sobre factores de riesgo en pacientes jóvenes, enfatizan principalmente en el uso temprano y excesivo de tabaco y alcohol, sin un importante consumo de dietas, con apropiadas cantidades de frutas y vegetales. Se ha reportado que estos confieren efecto de protección, debido a la presencia de elementos traza y vitaminas A y C ya que poseen un mecanismo de acción antioxidante que comprende una acción barredora de radicales simples de oxígeno y radicales thioil, y podría estar relacionada con los procesos que involucran expresión genética y diferenciación celular; por otro lado, el consumo excesivo de la carne e irritantes son considerados como factores de riesgo.^{13, 14}

RETRASO EN DIAGNÓSTICO

Existen diversas ideas respecto al efecto que puede tener el retraso en el diagnóstico del carcinoma, una de ellas refiere que el retraso en el diagnóstico aumenta la probabilidad de que la neoplasia presente un tamaño considerable y disemine consecuentemente empeorando el pronóstico.¹⁵ Por otra parte, se ha postulado que sólo los pacientes con neoplasias agresivas desarrollan síntomas tempranos, lo que provoca la búsqueda de atención médica mediata; no obstante, al ser una neoplasia de elevada agresividad el pronóstico no es favorable.¹⁶

CONDICIONES DE SALUD CONCOMITANTES

El estado de salud general del paciente es otro factor que repercute en la presentación y desenlace de la neoplasia (inmunodeficiencias). Desórdenes tales como fallas cardíacas congestivas, arritmias, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades renales y respiratorias y otras neoplasias bajo tratamiento o sin el, empeoran la supervivencia del paciente.¹⁷

INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (VPH), especialmente los subtipos VPH 16 y 18, son reconocidos como virus altamente oncogénicos en cérvix de útero y piel, éstos se han encontrado en una población variable de carcinomas de células escamosas orales, tonsilares y de orofaringe. Recientes estudios han demostrado que el VPH puede ser responsable de una pequeña fracción de neoplasias bucales y orofaríngeas.^{18, 19} En carcinomas de orofaringe el VPH-16 es considerado un importante agente causal, más del 50% de los carcinomas albergan DNA de VPH, esto radica en la capacidad de integrar su ADN al genoma de la célula huésped y determinar la expresión continua de las oncoproteínas E6/E7; las cuales son capaces de interferir con las funciones de las proteínas p53 y pRb a nivel del ciclo celular favoreciendo la proliferación neoplásica.¹⁹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Lesiones premalignas

Una lesión premaligna o precancerosa puede ser definida como una alteración morfológica de tejido, en el cual es más probable que desarrolle una neoplasia comparado con su contraparte clínicamente normal.²⁰ Dentro de las lesiones consideradas como premalignas se encuentra la leucoplasia, eritroplasia, liquen plano y la fibrosis submucosa bucal.²¹

SITIO ANATÓMICO

Los carcinomas pueden presentarse en cualquier sitio anatómico de la cavidad bucal. La variabilidad geográfica refleja diferencias en los factores de riesgo causales. Dentro de cavidad bucal los sitios que presentan localización preferente incluyen: mucosa yugal, encía superior e inferior, paladar duro, los dos tercios anteriores de lengua, incluyendo su parte dorsal, ventral y lateral y piso de boca. Extraoralmente los carcinomas de labio tienen mayor predisposición por el labio inferior. Leite y Koifman mostraron que existe mayor mortalidad en pacientes con carcinomas de lengua que los pacientes con carcinomas de labio.¹⁰ Sin embargo, el sitio de mayor incidencia en orofaringe es la base de la lengua.³

La importancia que reside sobre la observación de la variabilidad del sitio anatómico enfatiza la necesidad de la examinación cercana por parte del profesional de la salud en estos sitios de mayor riesgo.^{22,23}

SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Los pacientes con pequeños carcinomas de células escamosas son a menudo sintomáticos o pueden presentar síntomas vagos, junto con hallazgo físicos mínimos. Los pacientes pueden presentar lesiones rojas (eritroplasias) y/o lesiones blancas (leucoplasias). Las existencias de placas blancas (leucoplasias) pueden ser observadas adyacentes a los carcinomas, esto sugeriría que el origen del carcinoma fue una lesión premaligna previa. Desafortunadamente muchos pacientes se presentan cuando los signos y síntomas son propios de una enfermedad avanzada que corresponde a una neoplasia.

Las características clínicas comunes de los carcinomas son aumento de tamaño en mucosa, dolor, úlceras, halitosis, dificultad para abrir la boca, masticar y disfonía, dolor a la deglución, pérdida de peso y sangrado. Los carcinomas de mayor avance se presentan como crecimientos ulceroproliferativos con áreas de necrosis e infiltración a estructuras adyacentes, como hueso, músculo y piel. En etapas terminales, los pacientes pueden presentar fístulas orocutaneas, hemorragias constantes, con anemias y caquexias severas.^{23, 24}

Las características clínicas varían de acuerdo con el sitio anatómico afectado. Los carcinomas de mucosa yugal se presentan como úlceras con los márgenes indurados y crecimientos exofíticos y/o verrugosos. Los carcinomas de lengua pueden aparecer como áreas rojas con nódulos, úlceras infiltradas profundamente, provocando disfunción de la lengua. En piso de boca aparecen como áreas rojas, úlceras pequeñas o lesiones papilares.²³

Los carcinomas de labio inferior se presentan usualmente en el borde del bermellón como úlceras de bordes indurados y presencia de costras. En labio superior son raros, y por lo general se originan de piel y disemina a mucosa. Los carcinomas de encía se presentan como crecimientos ulceroproliferativos. Las neoplasias presentes en paladar duro se presentan a menudo como lesiones papilares exofíticas o aplanadas ulceradas. En paladar blando aparecen como lesiones ulceradas con márgenes elevados.²³

METÁSTASIS A LINFONODOS

Las metástasis a linfonodos pueden ser clasificadas en dos categorías: abiertas (clínicas) y no abiertas (ocultas). Ésta última se caracteriza por ser detectadas únicamente por métodos microscópicos al realizar tinciones de hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica o análisis molecular de linfonodos disecados.¹⁵ Estas técnicas se aplican cuando los pacientes no presentan evidencias clínicas de metástasis, se ha reportado que estas metástasis ocultas se presentan en el 20-40% de los casos. O-Charoenrat y col. reportó que un grosor de 5mm es un fuerte factor pronóstico de metástasis a linfonodos y es un indicador para la elección de disección de cuello. El riesgo de metástasis nodal y mortalidad varía directamente con el grosor del tumor primario.⁹

Algunos autores han reportado disminución en la supervivencia en pacientes que presentan diseminación extracapsular, es decir, extensiones de la metástasis fuera de la cápsula en linfonodos y lo se han asociado con patrones de recurrencia, metástasis a distancia y baja supervivencia.^{25, 26,27}

RADIOLÓGICOS

Las radiografías intrabucuales en combinación con ortopantomografías pueden ayudar en la identificación del hueso subyacente afectado. La tomografía axial computarizada y resonancia magnética son frecuentemente utilizadas como auxiliares para evaluaciones clínicas para la determinación del grado del tumor primario y afección de linfonodos con finalidad quirúrgica.²⁸

DISEMINACIÓN DEL TUMOR.

Las vías de diseminación de los carcinomas bucales de células escamosas es relativamente predecible en tejidos que no han recibido previas irradiaciones, esto es influenciado por la región anatómica que afecte. En labio disemina de la superficie a profundidad. En piso de boca disemina de manera superficial y profundamente donde invade al músculo milohioideo y glándula submandibular.

Los que afectan borde lateral de lengua, pueden diseminarse a piso de boca. Los carcinomas de paladar pueden diseminarse superficialmente hacia la parte anterior de orofaringe. La diseminación de los carcinomas bucales a hueso es un problema frecuente, la mandíbula es frecuentemente afectada, se cree que la ruta de entrada a hueso es a través de ligamento periodontal en zonas dentadas, no obstante, en zonas edéntulas la infiltración puede ser a través de espacios trabeculares y esponjosos del hueso. Estas neoplasias de mandíbula pueden afectar el nervio alveolar, con predisposición por su parte posterior.²⁶

HISTOPATOLOGÍA

Las características más relevantes incluyen pérdida de la diferenciación histológica en los estratos celulares, pérdida de la membrana basal y disrupción de la arquitectura de la capa basal del epitelio, particularmente en el reemplazo de las células basales por células irregulares con procesos citoplasmáticos extendidos dentro del tejido conjuntivo. En algunos casos el grado de atípica celular y figuras mitóticas pueden sugerir malignidad, pero estas no siempre están presentes. El análisis histopatológico clasifica al carcinoma epidermoide en tres tipos dependiendo de su grado de diferenciación

- Carcinoma Bien diferenciado. Las células de este grado son por lo general tumores de bajo grado, y generalmente se consideran como los de comportamiento menos agresivo.²⁹
- Carcinoma Moderadamente diferenciado. Se le llama así a los tumores que producen escasa o nula queratina, pero en los cuales el epitelio todavía es reconocible como plano estratificado, a pesar de su importante desviación de la normalidad.²⁹
- Carcinoma Pobremente Diferenciado. Las células de este grado son tumores precariamente diferenciados o tumores de alto grado no diferenciados, y generalmente son los de comportamiento más agresivos.²⁹

Diversos reportes han establecido la existencia de correlación entre el bajo grado de diferenciación celular y un pronóstico pobre.^{29,30}

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS.

El sistema TNM promulgado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) esta basado exclusivamente sobre apreciaciones clínicas anatómicas, que son el tamaño del tumor (T), diseminación a linfonodos (N) y presencia o ausencia de metástasis (M).³¹ Costa y col. han determinado por medio de la clasificación TNM y características histológicas como el grado de queratinización, polimorfismo nuclear e infiltración a linfonodos se puede lograr un buen acercamiento pronóstico.³² El tamaño tumoral y el estado de linfonodos son catalogados como factores pronóstico importantes.¹⁵ El grado histológico se ha correlacionado pobremente con el resultado o desenlace del paciente.³³ Los factores de riesgo que influyen adversamente en el pronóstico son dos o más linfonodos regionales positivos, extensión extracapsular o márgenes positivos en la resección quirúrgica del tumor primario.¹⁵

Avances en la biología molecular y celular ha generado biomarcadores candidatos con valor clínico potencial. Determinar el estado y personalizar un tratamiento al tiempo de realizar el diagnóstico podría mejorar el pronóstico del paciente. Es conocido que las células neoplásicas son capaces de evadir la respuesta inmune. El entendimiento del cómo y cuales son los mecanismos que se encuentran involucrados ha despertado interés sobre las células responsables de iniciar una respuesta inmunogénica,. Reportes indican la presencia de CD en distintos tipos de carcinomas. En la búsqueda por comprender cual es su papel en la inmunovigilancia e inmunoterapia en el cáncer a partir del año 1992 ha incrementado el número de investigaciones realizas.³²

CÉLULAS DENDRÍTICAS

ORIGEN

Las células dendríticas (CD) son células presentadoras de antígenos (CPA), al igual que macrófagos y linfocitos B.

Éstas células son propias del sistema inmune innato, sin embargo, cuenta con la habilidad de capturar, procesar y transmitir la información a las células del sistema inmune adaptativo. La primera descripción de células con morfología dendrítica, data de 1868 y fue hecha por Paúl Langerhans.^{34, 35}

Las (CD) son un grupo heterogéneo de células que muestran diferencias respecto a su localización anatómica, fenotipo en la superficie celular y función, sin embargo, las CD cuentan con ciertas características en común.^{36,37} La primera característica es su origen de células madre de medula ósea CD-34, éstas células precursoras de CD al momento de pasar del torrente sanguíneo a los tejidos se convierten en CD inmaduras que pueden incluir a las células de Langerhans (CL) y CD intersticiales también llamadas CD dermicas.^{38,39} La segunda característica es que las CD inmaduras cuentan con la capacidad de endocitar antígenos por el mecanismo mediado por receptores o sin estos, además, de degradar el antígeno en vesículas endocíticas para producir péptidos antigénicos capaces de unir a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II).⁴⁰ La tercera característica es que en respuestas a señales dañinas, daño tisular, productos derivados de patógenos o citocinas inflamatorias, las CD maduran y migran a órganos linfoides donde interactúan con células T CD4 específicas para iniciar la respuesta inmune. La cuarta característica es que diferentes receptores para quimiocinas se presentan sobre CD inmaduras comparados con los expresados por CD maduras.⁴¹ La quinta característica es que las CD maduras expresan alta densidad de complejos moléculas MHC II para la presentación del antígeno al receptor de células T (TCR) expresado por células T CD4.⁴²

En humanos, existen tres subtipos de CD han sido determinados basados en el estudio de CD de piel estos son; las células de langerhans (CL) y las CD intersticiales, ambos subtipos pueden surgir de cultivos de células de médula ósea CD-34+.⁴³ Ciertas características distinguen a las CL pues éstas expresan de manera única CD1a, gránulos de Birbeck, langerina y moléculas de adhesión como E-caderina.⁴⁴

El tercer tipo de CD es el plasmocitoide, este fue llamado así debido a que su estructura recuerda a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas. Este tipo celular secreta grandes cantidades de interferón (INF)- α/β .⁴⁵

DIFERENCIACIÓN Y MIGRACIÓN.

Las CD son células móviles que se trasladan de un sitio a otro efectuando funciones específicas en cada sitio.⁴⁶ Células precursoras derivadas de médula ósea al entrar a los tejidos se convierten en CD inmaduras, estas son capaces de monitorear su medio ambiente. Las CD y CL se encuentran en sitios de interfase con el medio ambiente externo, por ejemplo, superficies mucosas y piel. Respectivamente las CD tienen la habilidad de migrar hacia el foco inflamatorio donde toman y procesan antígenos disponibles y entonces, migran a través de vasos linfáticos a linfonodos. Se establecen en regiones abundantes de células T e interactúan con ellas para iniciar la respuesta inmune.⁴⁷

La extravasación de las CD del vaso sanguíneo hacia los tejidos periféricos y el movimiento desde los tejidos periféricos hacia los tejidos linfoides requiere quimioatrayentes llamados quimiocinas. Las quimiocinas son péptidos activadores de receptores acoplados a proteínas G. Estos péptidos son producidos por células endoteliales, células epiteliales y leucocitos en respuesta a estímulos inflamatorios. La habilidad de las CD para responder ante quimiocinas inflamatorias y linfoides esta presumiblemente ligado a su estado de maduración.⁴⁸

Ahora se sabe que las CD inmaduras cuentan con la capacidad de endocitosis, mientras que las CD maduras tienen disminuida esta capacidad, no obstante éstas degradan el antígeno dentro un compartimiento endosomal con abundante MHC II, así es como obtiene suficiente péptido unido al MHC II para ser expresado sobre la superficie celular.⁴⁹ Las CD toman el antígeno por medio de pinocitosis mediada por receptores y por medio de pinocitosis de fases fluidas por medio de clatrina. Durante la maduración usualmente los receptores disminuyen por lo que disminuye su capacidad endocítica.⁵⁰

Las CD pertenecen al sistema inmune innato, desempeñan en el cuerpo la función determinante de establecer una repuesta inmune y qué tipo de respuestas se efectuara.⁵¹ Las CD regulan respuesta inmune primaria al dirigir el antígeno a células T específicas, que pueden responder, morir o desarrollar anergia. En suma, la síntesis de citocinas y la maquinaria lítica generada definirá el tipo de célula T efectora producida (CD4+ Th1, CD4+ Th2, citotóxica o reguladora).⁵²

NEOPLASIAS MALIGNAS Y CELULAS DENDRITICAS

Diversos estudios han correlacionado la cantidad de CDAT con el pronóstico de esta enfermedad.^{53, 54, 55} Dado que las CD son capaces de inducir y mantener una repuesta inmune apropiada se ha estipulado que esto podría inhibir el crecimiento tumoral y la posibilidad de metastatizar. Se presume que las CD cuentan con su función captadora y presentadora de antígenos tumorales a las células T efectoras de la respuesta inmune.^{56, 57}

Las neoplasias cuentan con la capacidad de que su proliferación celular puede escapar de mecanismo de regulación. Los carcinomas pueden escapar exitosamente del sistema inmune por diversos mecanismos. Se ha reportado que se puede inducir apoptosis en CDAT para así disminuir o eliminar la respuesta inmune.⁵⁸ Las CD inmaduras al tomar y procesar el antígeno fallan en el proceso de maduración, esto puede provocar tolerancia inmunológica hacia las células neoplásicas.⁵⁹

Estrategias sobre la inmunoterapia con CD es un tema que se encuentra recientemente en investigación, la vacunación con CD que puedan ser capaces de sortear las limitantes puestas por el desarrollo neoplásico son temas de vanguardia, sin embargo el conocimiento sobre este tema en los carcinomas de cabeza y cuello aun es muy reducido, antes de comenzar con las posibles soluciones que estas células brindan, primero hay que determinar desde su identificación y cuantificación en los carcinomas epidermoide bucal para sentar las bases para mayor investigación.⁵⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma epidermoide es una neoplasia epitelial invasiva, y es de las lesiones más comunes de la cavidad bucal, tiene una mayor prevalencia en hombres debido a un mayor consumo de tabaco y alcohol, generalmente se presenta a partir de la quinta década de vida. Los sitios anatómicos de mayor incidencia para el carcinoma epidermoide oral son el labio y lengua. El análisis histopatológico clasifica al carcinoma epiermoide en tres tipos dependiendo de su grado de diferenciación histológica (bien, moderado y pobremente diferenciado), la agresividad de las neoplasias en la mayoría de los casos es, inversamente proporcional a su grado de diferenciación histológica, es decir a menor diferenciación mayor agresividad. Investigaciones han demostrado que las células neoplásicas inducen a respuestas inmunes alteradas. Las células principales encargadas de la inmunovigilancia, es decir, las células dendríticas han sido identificadas dentro de muchos tumores. La cantidad y el grado de maduración de estas células repercute en el tipo de respuesta inmune inducida. La capacidad de captar y presentar antígenos para iniciar la respuesta inmune, es una característica que puede estar correlacionada no únicamente con el grado de maduración de la célula, sino también del número de estas células que infiltran el tumor. Diversas investigaciones relacionan de manera directa el número de células dendríticas con el pronóstico de la neoplasia. Esta característica ha sido demostrada en diversos tipos de carcinomas (esófago, intestino y pulmón), sin embargo para los carcinomas de cabeza y cuello, en particular el carcinoma epidermoide bucal todavía permanece con poca investigación.

JUSTIFICACIÓN

La agresividad de un carcinoma depende de factores como su grado de diferenciación, su índice de proliferación celular, la cantidad de aporte nutricional al que tenga acceso y la respuesta inmune que es capaz de despertar. Enfoques recientes sobre la inmunoterapia, utilizan como templete a componentes del sistema inmune innato para el desarrollo de respuestas inmunes aptas ante las neoplasias. El avance en este campo ha sido debido al conocimiento e identificación de las células dendríticas. Diversos autores señalan que el grado de maduración es la única característica necesaria para el inicio de una respuesta inmune por parte de estas células, sin embargo la cantidad de células que infiltran el tumor puede de igual manera ser fundamental. El avance en el conocimiento sobre su función general y particular en diferentes neoplasias ha comenzado desde el hecho de identificarlas, tipificarlas, analizar sus mecanismos particulares al iniciar la respuesta inmune y hasta el proponer terapias fundamentadas en ellas. Las células dendríticas actualmente representan una herramienta posible en el campo de la oncología, sin embargo el conocimiento que se tiene sobre estas células en carcinomas epidermoide bucales es reducido, por lo que primariamente es necesario cuantificar y definir el grado de maduración de estas células en los diferentes grados de diferenciación para así poder proponer la posibilidad de utilizar estas células como herramientas en los carcinomas bucales.

HIPÓTESIS

H₁. Los carcinomas epidermoides bucales bien diferenciados tendrán mayor número de células dendríticas.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre la cantidad de células dendríticas y el grado de diferenciación histológica del Carcinoma Epidermoide Bucal.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- ◆ Determinar qué grado de diferenciación histológica cuenta con mayor infiltrado de células dendríticas.

UNIVERSO Y POBLACIÓN

Veintisiete muestras de carcinoma epidermoide oral obtenidas del Departamento de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología del periodo 2000-2005.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material

- ◆ Microscopio Olympus BX 40
- ◆ Micrótopo manual
- ◆ Cuchillas de acero inoxidable
- ◆ Portaobjetos silanizados
- ◆ Cubreobjetos 24 x 60 mm
- ◆ Micropipetas ajustables Eppendorf: 0.1-2.5 μ l, 2-20 μ l, 10-100 μ l y 100-1000 μ l.
- ◆ Carrusel para micropipetas
- ◆ Puntas para micropipeta Cole-parmer de volumen 2.5 μ l, 20-200 μ l y 500 μ l.
- ◆ Vasos de precipitados de vidrio 100 ml y 1000ml.
- ◆ Vasos Koplín de plástico
- ◆ Probetas de vidrio de 100, 250 y 1000ml.
- ◆ Tubo para centrifuga de 2.0 ml Eppendorf.
- ◆ Aceite de inmersión
- ◆ Lápiz marcador (Edge pen, Vector Lab)

Reactivos

- ◆ Albúmina bovina (IgG free), Sigma-Aldrich, Inc, St Louis, MO.
- ◆ PBS 0.1 M, Ph 7.2
- ◆ Agua destilada
- ◆ Anticuerpos anti-HLA-DR (antimouse, Zymed, CA, USA) y anti-CD1a (antirabbit, Santacruz, USA).
- ◆ Hematoxilina de Harris

- ◆ Resina de montaje hidrofobica

Inmunohistoquímica

Se realizaron cortes de 4µm seriados, las muestras fueron desparafinadas y rehidratadas al ser inmersas en xilol y grados decrecientes de alcohol, fueron enjuagadas en solución buffer de fosfatos, pH 7.4 (PBS) 1x por 5 minutos. Se realizó la recuperación antigénica por medio de la técnica de buffer de citratos, se enjuago en PBS por 5', se inhibió la peroxidasa por medio de una solución de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 4%, se enjuagó con PBS por 5', se colocó una solución de albúmina al 2%, se lavó con PBS por 5', Los cortes fueron inmersos en una solución de triton al 0.2%, fueron enjuagados en PBS por 5'. Los cortes fueron incubados toda la noche a 4°C con los anticuerpos primarios que fueron anti-HLA-DR en dilución 1:50 y anti-CD1a. Posteriormente se lavo con PBS 5', se incubo con el anticuerpo secundario IgG durante 1 hora a temperatura ambiente, se lavó con PBS 5', se reveló con diaminobenzidina, se contratiño con hematoxilina, se deshidrato en grados ascendentes de alcohol y se monto en cubreobjetos.

Para la cuantificación de las CD se utilizaron 5 campos visuales a 40x con plantillas de acetato con una medida de 200micras de largo y ancho.

Para determinar el infiltrado linfocitario se observará la longitud total de la lesión teñida en H&E, en un campo visual de 10x para determinar la cantidad de agregado linfocitario hallado. Asignando un grado:

- Grado 1. Infiltrado intenso de linfocitos y/o células plasmáticas, en estrecha relación con células neoplásicas.
- Grado 2. Infiltrado moderado.
- Grado 3. Infiltrado escaso.
- Grado 4. Nulo.

RECURSOS

Infraestructura

Laboratorio de Inmunología de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Laboratorio de Patología Bucal la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Humano

Agradecemos a:

CDPB. Daniel Quezada Rivera en la interpretación Histológica.

CD estudiante de Maestría Luis Fernando Jacinto Alemán en la interpretación inmunohistoquímica.

Dr. Luis Alberto Gaytán y Dra. Elba Rosa Leyva por facilitarnos el material (bloques del Departamento de Patología Bucal de la Facultad de Odontología de la U.N.A.M).

Si de este trabajo se diera una publicación nacional o internacional se darán los créditos correspondientes a las personas antes mencionadas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Muestras que sean diagnósticas histológicamente como carcinoma epidermoide

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Muestras que no cuenten con datos de identificación del paciente así como indicación de la zona anatómica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Son todas aquellas muestras que sufrieron daños en el tejido durante el procesado

VARIABLE INDEPENDIENTE

- ◆ Grado de diferenciación de las muestras obtenidas
- ◆ Presencia de células dendríticas

VARIABLE DEPENDIENTE

Número de células dendríticas

MÉTODO PARA PROCESAMIENTO DE DATOS

Para el conteo del marcaje de las células dendríticas los especímenes serán divididos dentro de tres grupos según su densidad de DC, baja (< 5 células), media (6-10 células) y alta (>11 células).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Se realizaron mediciones de tendencia central y varianza, así como la prueba de correlación de Spearman, utilizando el programa SPSS 10.0.

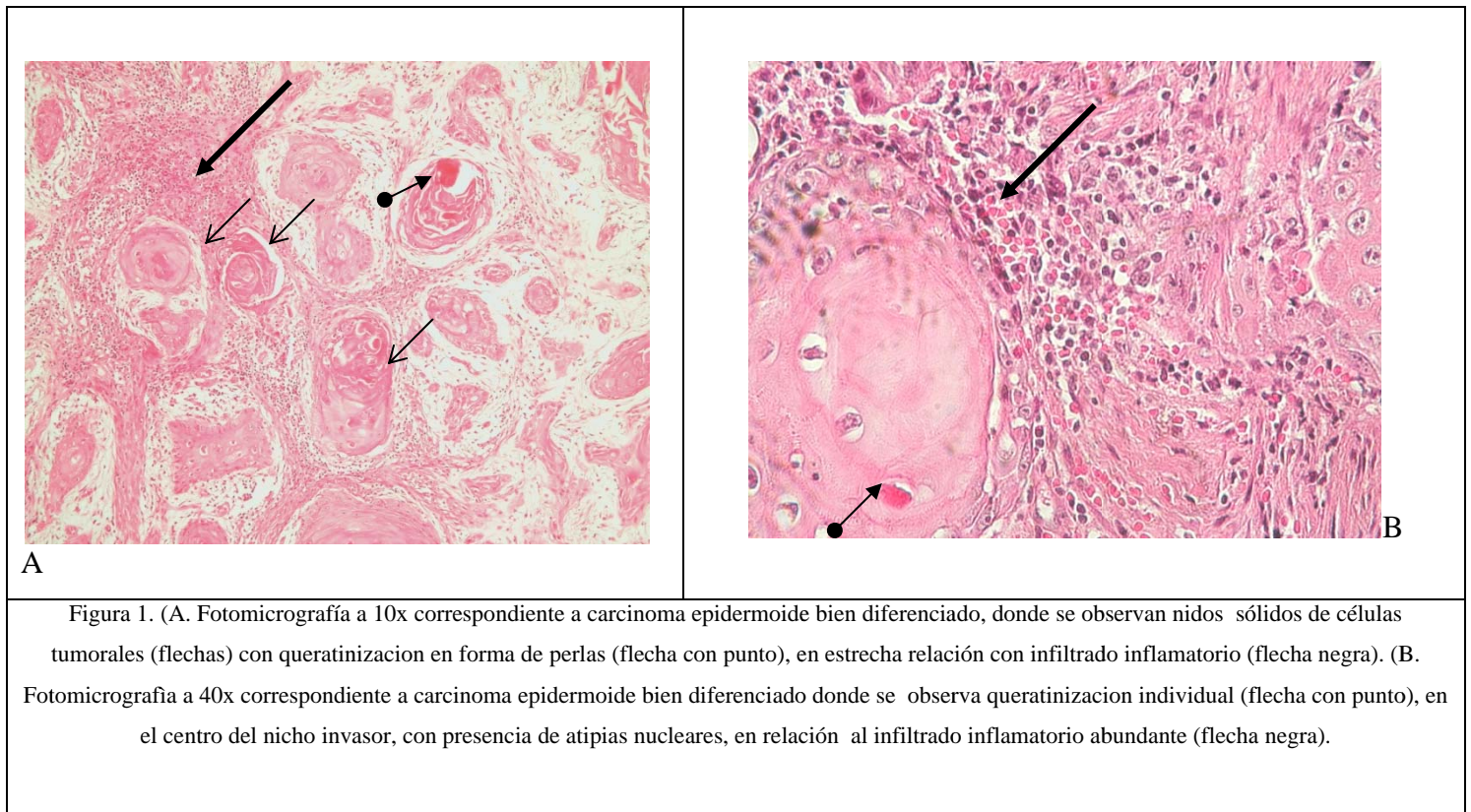
RESULTADOS

Nuestro tamaño de muestra fue de 27 pacientes del Departamento de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología del periodo 2000-2005. Diagnosticados histológicamente con Carcinoma Epidermoide Oral (CEO) que fueron gratificados como sigue: once especímenes con CEO bien diferenciado, once especímenes con CEO moderadamente diferenciado y cinco especímenes con CEO pobremente diferenciado.

Tabla I Cantidad de CD

Muestras CEO bien diferenciado	Promedio	Desviación Estándar	INFILTRADO INFLAMATORIO (Grados)
1	3.80	±1.09	2
2	3	±0.70	1
3	2.2	±0.83	3
4	6	±2	2
5	3.6	±0.89	1
6	2.2	±0.44	1
7	3.4	±1.14	2
8	5.4	±2.30	2
9	2	±0.70	1
10	3.4	±1.14	1
11	3.4	±0.54	1
Global	3.491.09	±0.58	Moda: 1
Muestra CEO moderadamente diferenciado			
1	4	±1	2
2	3.4	±1.51	1
3	5.6	±3.13	2
4	3	±0.70	2
5	5.2	±1.64	2
6	4.6	±1.34	1
7	3.4	±1.14	3
8	3.2	±0.44	1
9	1.4	0.54	3
10	4	±1	3
11	2.8	±0.44	2
Global	3.69	±0.76	Moda: 2
Muestras de CEO pobremente diferenciado			
1	3.6	0±.89	3
2	2.6	±0.54	3
3	3.6	±0.89	2
4	2.6	±0.54	2
5	3.8	±0.83	3
Global	3.24	±0.18	Moda: 3

Las muestras diagnosticadas con CEO bien diferenciado se caracterizaron por tener mayor cantidad de infiltrado inflamatorio sobre el tejido conectivo, los clavos epiteliales se mostraron una forma de gota, se presentó polimorfismo celular, pleomorfismo nuclear, hiperchromatismo nuclear, mitosis aberrantes leves y queratinización en forma de perlas (Figura 1).



Las CD encontradas en el CEO bien diferenciado tuvo un promedio de $3.49 (\pm 0.58)$. Estas CD se localizaron en el infiltrado inflamatorio y en la periferia de los nichos y listones, y algunas otras dentro del epitelio invasor (Figura 2).

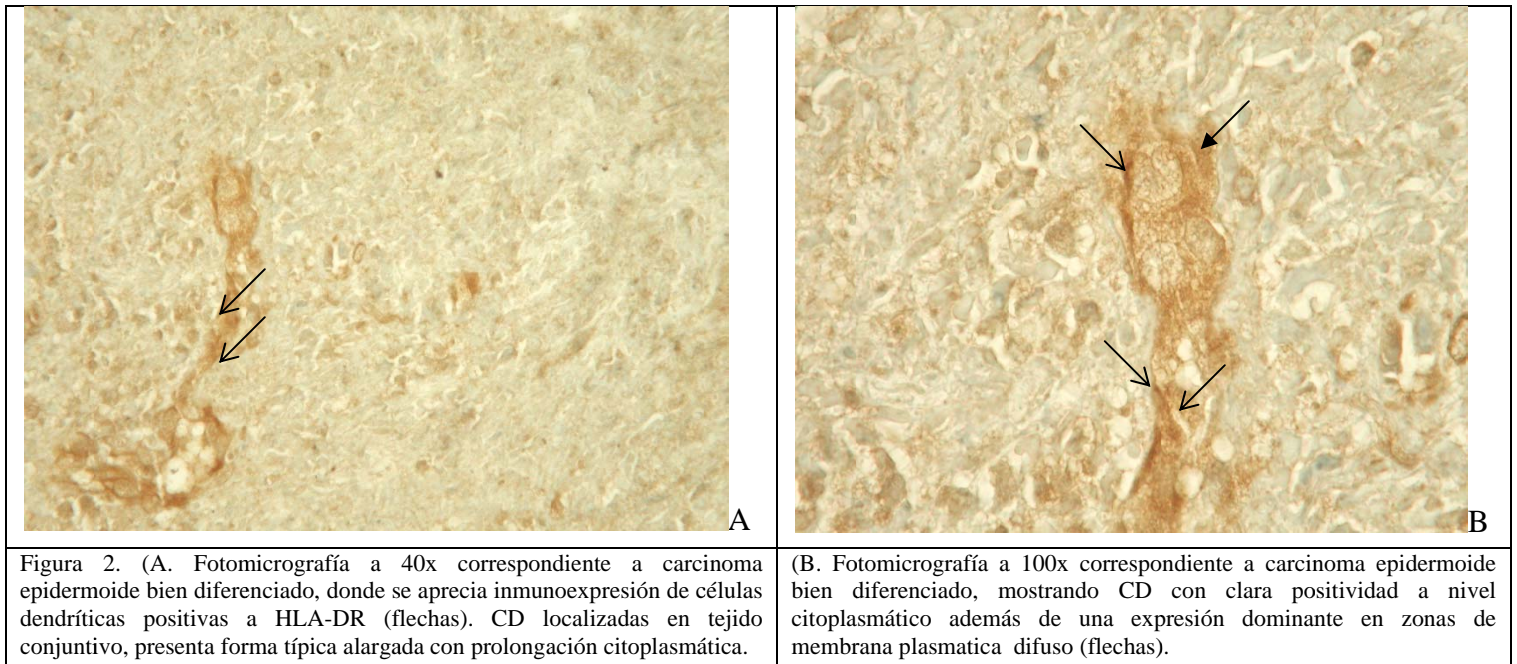


Figura 2. (A. Fotomicrografía a 40x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, donde se aprecia inmunoexpresión de células dendríticas positivas a HLA-DR (flechas). CD localizadas en tejido conjuntivo, presenta forma típica alargada con prolongación citoplasmática.

(B. Fotomicrografía a 100x correspondiente a carcinoma epidermoide bien diferenciado, mostrando CD con clara positividad a nivel citoplasmático además de una expresión dominante en zonas de membrana plasmática difuso (flechas).

Nuestras muestras de CEO moderadamente diferenciado se caracterizaron por tener menor infiltrado inflamatorio que el bien diferenciado, los clavos epiteliales en forma de gota, queratinización individual, mitosis aberrantes, polimorfismo celular, pleomorfismo nuclear, hiperchromatismo nuclear en mayor proporción que los bien diferenciados (Figura 3).

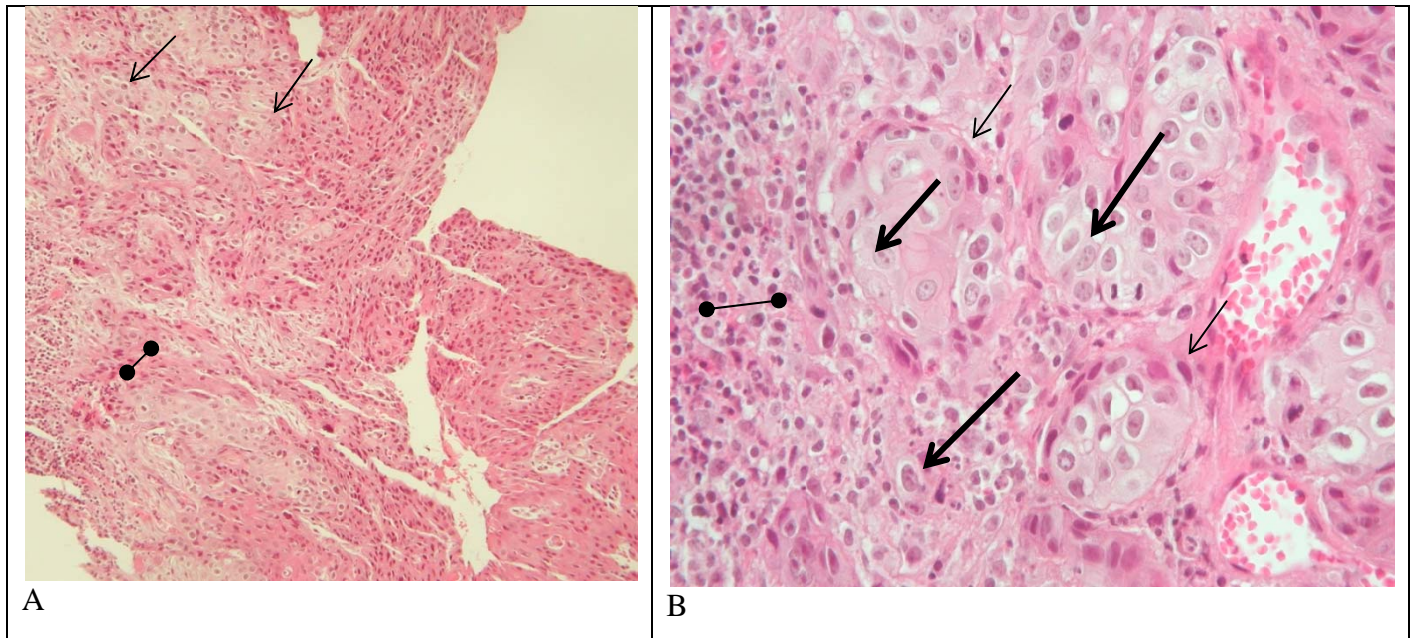
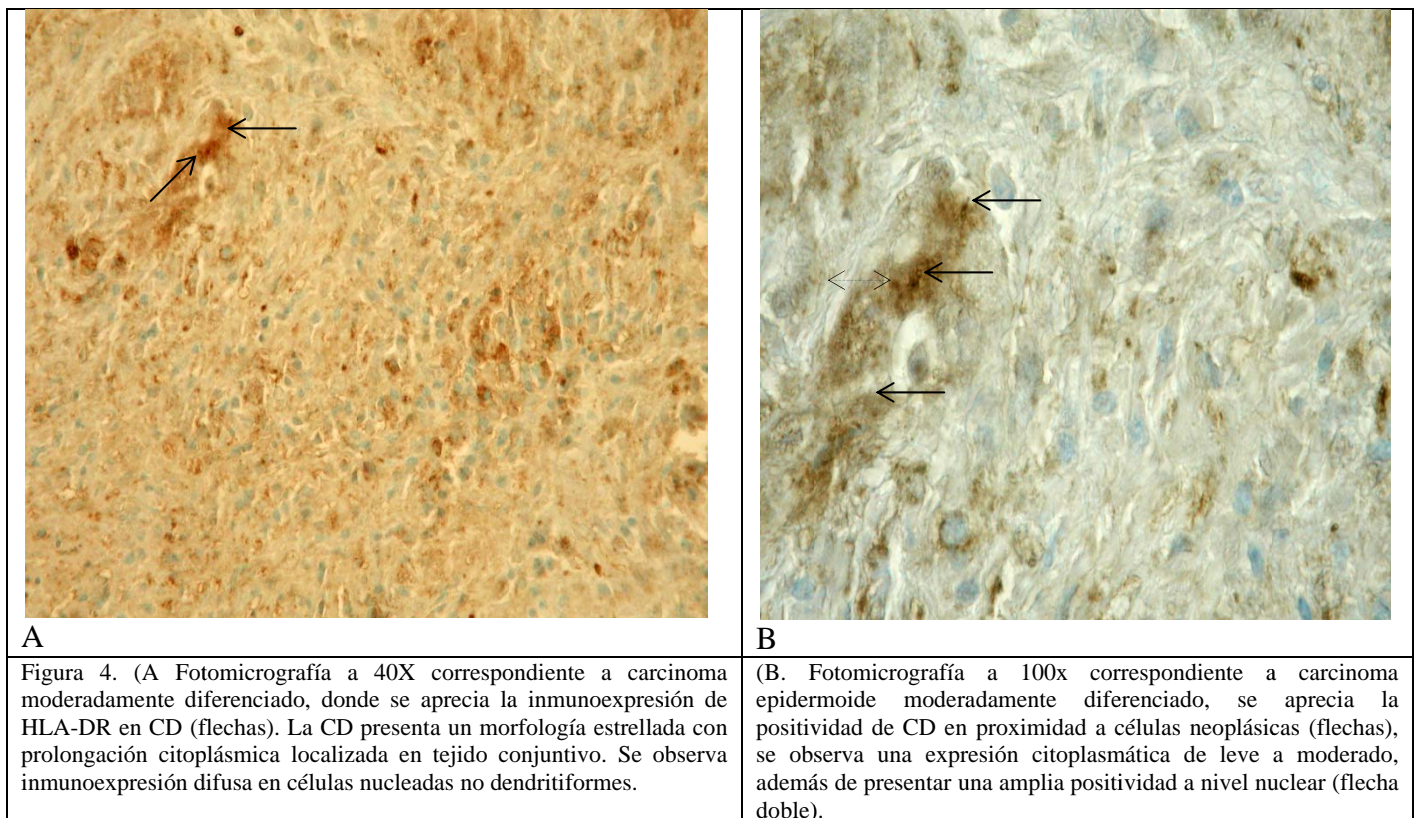
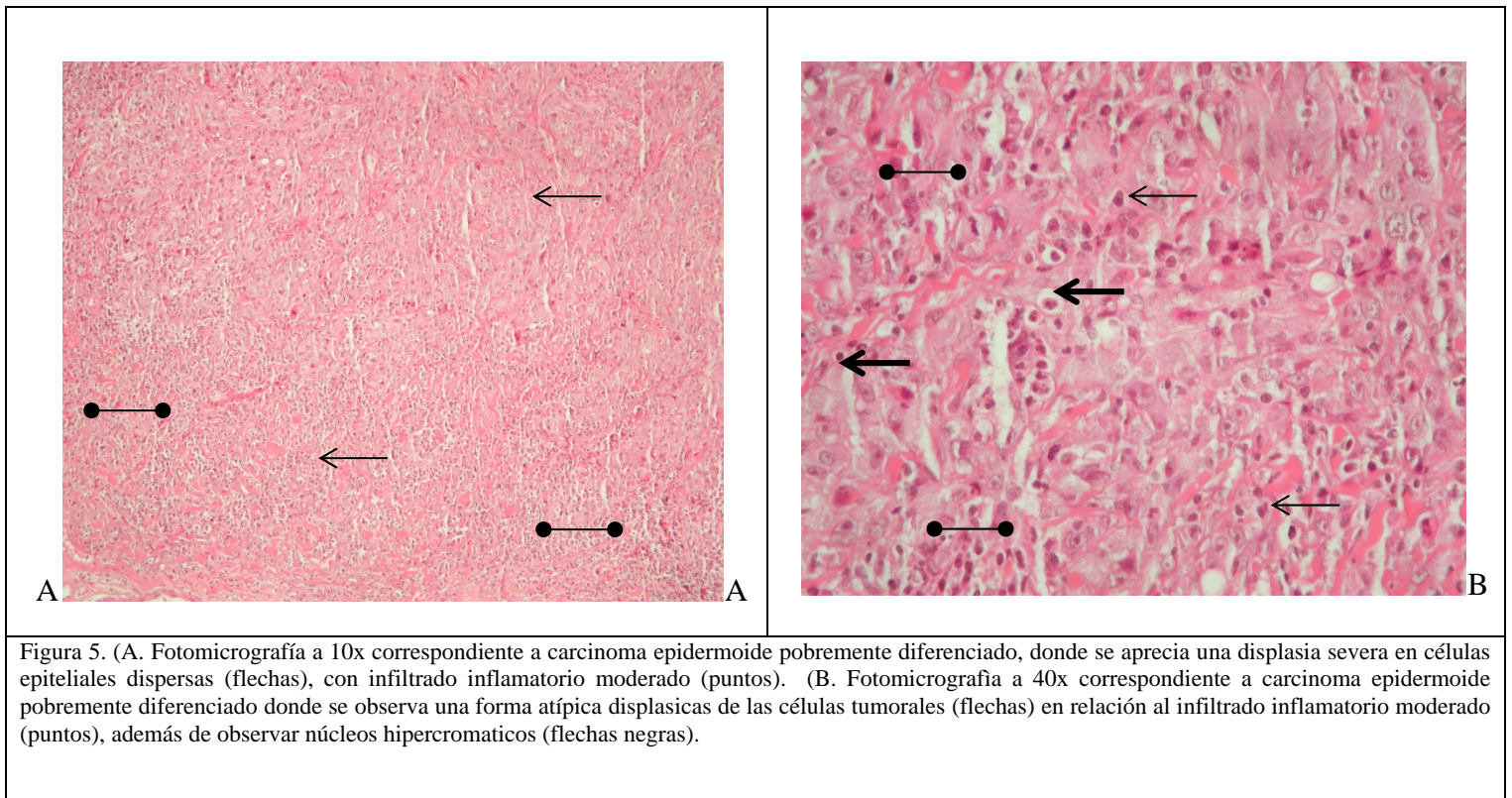


Figura 3. (A Fotomicrografía a 10x correspondiente a carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado donde se observa conglomerados de células tumorales infiltrativas (flechas) sin presencia de perlas de queratina en relación a un infiltrado leve (puntos), (B. Fotomicrografía a 40x correspondiente a carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado donde se observa los nichos celulares displásicos (flechas), en relación al infiltrado inflamatorio moderado (puntos), las mitosis atípicas son un claro ejemplo de las células tumorales (flecha negra)

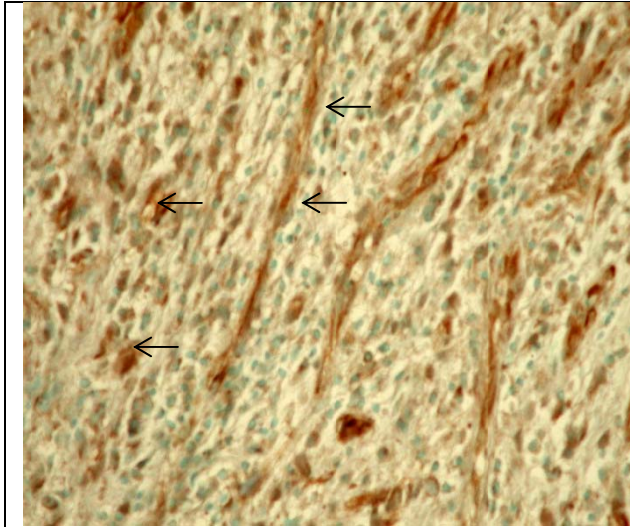
Las muestras con CEO moderadamente diferenciado tuvieron un promedio de CD de 3.69 (± 0.76) Las CD se observaron dentro del infiltrado inflamatorio que se localizaba en el tejido conectivo, En menor proporción comparado con el CEO bien diferenciado así como en la periferia de los nichos y listones localizados en el tejido conectivo y en menor proporción dentro del epitelio invasor (Figura 4)



Los CEO pobremente diferenciado mostraron escaso infiltrado inflamatorio localizado en el tejido conectivo, se observó mitosis aberrantes polimorfismo celular y nuclear e hiperchromatismo nuclear en mayor proporción, además de presentar ausencia de queratina. Las células neoplásicas se encontraban en forma dispersa dentro del tejido conectivo, formando nichos de 3-5 células sobre todo el tejido y éstas se agrupaban sin ningún orden (Figura 5).

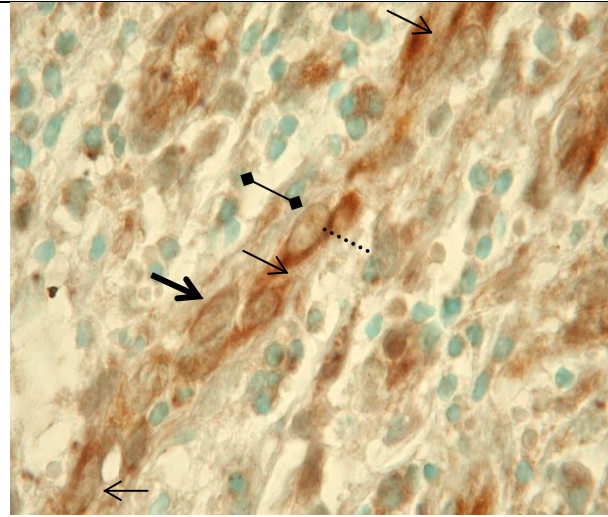


Las muestras de CEO pobremente diferenciado tuvieron un promedio de $3.24 (\pm 0.18)$ de CD y localizándose predominantemente en el infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo y algunas otras se localizaron sobre el epitelio superficial (Figura 6).



A

Figura 6. (A. Fotomicrografía a 40x correspondiente a carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, donde se aprecia la inmunoexpresión de CD a HAL-DR (flechas), mostrándose en forma de cordones con una morfología plana con prolongaciones citoplasmáticas, se observan células adentríticas con positividad.



B

(B. Fotomicrografía a 100x correspondiente a carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, se aprecia la positividad de CD (flechas), con una inmunoexpresión citoplasmática moderada (rombos), con un núcleo con positividad leve (flecha negra), y zonas de membrana altamente positivas (línea punteada).

Al determinar la correlación de la cantidad de CD con el grado de diferenciación, se obtuvo una $P=0.048$, indicando significancia estadística ($P \leq 0.05$), es decir, los CEO bien diferenciado mostraron mayor cantidad de CD que los moderadamente diferenciados y los pobremente diferenciados.

DISCUSIÓN

Las CD son células presentadoras de antígenos, propias del sistema inmune innato, estas cuentan con la habilidad de capturar, procesar y transmitir la información a las células del sistema inmune adaptativo (linfocitos T, B y anticuerpos).³⁴

Diversos estudios han correlacionado la cantidad de CD infiltrantes en el tumor con el pronóstico y agresividad de una neoplasia. Dado que las CD son capaces de inducir y mantener una respuesta inmune apropiada se ha estipulado que esto podría inhibir el crecimiento tumoral y la posibilidad de dar metástasis a través de la activación de estas células.⁵⁷

En este estudio los resultados obtenidos sugieren que el número de células dendríticas encontradas en el CEO bien diferenciado es mayor al CEO pobremente diferenciado y esto se constata en estudios de diversos autores^{57 60 61}

Herrera y col reporta una relación directa entre la presencia de CD y el pronóstico de varios tipos de cáncer, es decir a mayor densidad de CD mejor pronóstico. Ciertos tumores (colon y melanoma) contienen gran cantidad de CD y esto se debe a dos razones: al reclutamiento incrementado de CD y a la disminución de su migración la cual es mediada por citocinas entre ellas IL 10. En la actualidad se acepta que las neoplásicas con buen pronóstico tienen mayores cantidades de CD que las contrapartes con mal pronóstico y una explicación sugiere un efecto de lisis tumoral directa por las CD que inducen apoptosis limitada de las neoplasias. Por otra parte también, es probable que el gran número de CD favorezca la presentación de antígenos tumorales a linfocitos CD4 Th1 o a linfocitos CD8 generando así respuestas inmunológicas activadoras antineoplásicas.⁵⁷

En el presente estudio se encontró un patrón similar entre el infiltrado y la cantidad de CD. Los CEO moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados mostraron menor infiltrado inflamatorio y menor cantidad de CD comparado con el CEO bien diferenciado. Se ha sugerido que ciertos tumores se comportan como si fueran hoyos negros para las CD donde sucumben por apoptosis.⁶⁰

Las células tumorales presentan un genotipo inestable con múltiples mutaciones, arreglo de genes y amplificación o delección del material genético: las células tienen que mutar y con ello esquivar las señales celulares que suprimen su crecimiento, luego ellas deben adquirir su propia vía de señalización de crecimiento independiente. Las células deben evadir la apoptosis y desarrollar un ilimitado potencial de proliferación, así como escapar exitosamente del sistema inmune por diversos mecanismos.⁶⁰

Valdespino menciona que las células tumorales comúnmente presentan mecanismos de evasión a la respuesta inmune, que permiten su crecimiento eficiente. Algunos de los mecanismos hasta ahora identificados son: a) escasa inmunogenicidad de los antígenos tumorales; b) mayor crecimiento tumoral que supera la velocidad de la respuesta inmune; c) ausencia o enmascaramiento de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I; d) activación anormal de una respuesta inflamatoria local que impide el reclutamiento de las células efectoras contra el tumor; y e) secreción de factores que inhiben la activación de la respuesta inmune.⁶¹

La expresión de las moléculas de clase I del MHC puede estar regulada negativamente en las células tumorales, de forma que no puedan ser reconocidas por los linfocitos T citotóxicos (CD8).⁶¹

En modelos experimentales, la expresión creciente de las moléculas de clase I del MHC mediante tratamiento con citoquinas como el IFN- γ o mediante transfección génica provoca un aumento de la susceptibilidad de estas células a la lisis por CD8 *in vitro* y una disminución de la tumorigenicidad *in vivo*.⁶²

Los tumores pierden la expresión de los antígenos de superficie que inducirá la respuesta inmunitaria. Estas variantes de pérdida antigénica son comunes en los tumores de crecimiento rápido, y pueden inducirse fácilmente en las líneas de células tumorales mediante cultivo con anticuerpos específicos de tumores. Esto es debido a la elevada tasa de mitosis de las células tumorales y su inestabilidad genética, las mutaciones o las delecciones en los genes que codifican los antígenos tumorales son frecuentes.⁶²

La inducción de respuestas de células T específicas de tumores a menudo requiere el cebamiento cruzado por CPA profesionales que expresan coestimuladores y moléculas del MHC clase II. Si las CPA no captan y ni presentan los antígenos tumorales y no activan a las células T colaboradoras, puede no producirse la diferenciación máxima de los CD8.⁶²

Los productos de las células tumorales pueden suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales, un ejemplo claro es el factor de crecimiento transformador β (TGF- β) que es secretado por tumores y que inhibe la proliferación y las funciones efectoras de los linfocitos y macrófagos.⁶²

Las líneas celulares de los tumores liberan factores que inducen cambios fenotípicos y funcionales en el proceso de diferenciación, estos cambios disminuyen el CD1 proteína presente en la membrana de los LT involucrada en la presentación de antígenos, e inhiben la proliferación de LT.⁶³ Así como por la Inducción a apoptosis de linfocito T por la expresión de la célula tumoral por la molécula de FAS ligando que al unirse con la molécula receptor de FAS presente en los linfocitos T induce señales que a estos los lleva a la muerte celular programada.⁶⁴

Otra estrategia de evasión de respuesta inmune es la modulación antigénica, que se basa en la unión de anticuerpos que no fijan al complemento además, esta puede producir la endocitosis del complejo antígeno-anticuerpo perdiéndose su expresión en la superficie celular.⁶⁴

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos se puede concluir que el número de CD es dependiente del grado de diferenciación puesto que los bien diferenciados presentaron un mayor número de CD que el moderadamente diferenciado y el pobremente diferenciado

Las CD se presentaron predominantemente en el infiltrado inflamatorio del tejido conectivo, y en la periferia de los nichos epiteliales invasores. Al igual que la cantidad de CD, el infiltrado inflamatorio mostró un patrón dependiente del grado de diferenciación. Las CD poseen una compleja biología y, abren un apasionante campo de investigación clínica en enfermedades tumorales, infecciosas o autoinmunitarias.

Aun más, cuando las células neoplásicas se han desarrollado consiguiendo escapar de la vigilancia inmunológica ya que cada vez poseen mecanismos más sofisticados y adaptados para evadir las respuestas del sistema inmune.

Se puede vislumbrar una mejor caracterización fenotípica y funcional de las células dendríticas lo que redundaría, muy probablemente, en el desarrollo de terapéuticas para prevenir o tratar patologías infecciosas o tumorales que se presenten en cualquier etapa de la vida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 BARNES L, Evenson J, Reichard P, Sidranky D. Pathology & Genetics Head and Neck Tumors. WHO Classification Head and Neck Tumors. Lyon. IARC: 2005
- 2 Timar J, Csuka O, Remenar E, Repassy G, Kasler M. Progression of head and neck squamous cell cancer. *Cancer and Metastasis. Reviews* 2005; 24: 107-27.
- 3 MURRAY CJL, Lopez AD, Mather CD. The global Burden of Diseases 2000 project: aims, methods and data sources. Geneva, World Health Organization 2001.
- 4 SHIBUYA K, Mather CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murria CJL. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002; 2:1-26.
- 5 BILL , TJ, Reddy VR, Ries KL, Gampper TJ, Orad MA, Va C. Adolescent gingival squamous cell carcinoma: Report of a case and review of the literatura. *Oral Surg Oral Med ORAL Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 682-5.
- 6 JOAO, Massano, Frederico Regateiro, Gustavo Januario, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 1-10.
- 7 MOHAR A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, Mora-Macias T, De la Garza JG. Epidemiologia descriptiva de cancer en el Instituto Nacional de Cancerlogia de Mexico. *Salud Publica de Mexico* 1997; 39 (4): 1-6.
- 8 LO WL, Kao SY, Chi LY, Wong YK, Chang RCS. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofacial Surg* 2003; 61: 751-8.
- 9 O-CHAROENRAT P, Pillai G, Oatel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, et al. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003; 39:386-90.
- 10 LEITE ICG, Koifman S. Survival analysis in a simple of cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998;34:347-52.
- 11 BUENO-CARDOSO A, Gutierrez-Salinas J, Morales-Gonzalez JA. El consumo de etanol incrementa los riesgos de cáncer bucal. *Med Int Mex* 2004;20:221-6.

- 12 GHOSHAL S, Mallick I, Panda N, Sharma S. Carcinoma of the buccal mucosa: Analysis of clinical presentation, outcome and prognostic factors. *Oral Oncology* 2006 Article in press.
- 13 NOTANI PN, Jayana K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancer. *Nutr Cancer* 1987; 10: 103-13.
- 14 NEGRI F, Franceschi S, Boseti C. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2000;86: 122-7.
- 15 MENESES AG. Adalbero M T, Luz Ma R G. *Patología quirúrgica de cabeza y cuello*. México Trillas c 2006.
- 16 ALLISON P, Locker D, Feine JS. The role of diagnostic delay in the prognosis of oral cancer: a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; 34: 161-70.
- 17 PICCIRILLO JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1172-9.
- 18 SCULLY C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. *British Dental Journal* 2005; 199:203-7.
- 19 IBIETA BR, Lizan M, Frias-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ruiz-Godoy LM, et al. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. *Oral Surg Oral Med ORAL Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:311-5.
- 20 SCHEPMAN KP, Van der Waal I. A proposal for classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995;31B:396-8.
- 21 DAS BR, Nagpal JK. Understanding the biology of oral cancer. *Med Sci Monit* 2002;8(11):RA258-67.
- 22 BELLO-SANTOS P, Reyes-Velásquez JO, Vejar-Alba I. El papel del Cirujano Dentista en la detección oportuna del cáncer bucal. Presentación de un caso. *Med Oral* 2001; 3(2): 65-8.
- 23 PITIPHAT W, Diehl SR, Laskaris G, Cartos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002; 81(3): 192-7.
- 24 KERDPON D, Sirlung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncology* 2001; 37: 216-21.

- 25 GREENBERG JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathological and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer* 2003;98:508-15.
- 26 WOOLGAR JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39: 130-7.
- 27 GREENBERG JS, Fowlwe R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, et al. Extent of extracapsular spread. A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003;97:1464-70.
- 28 RAHIMA B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med ORAL Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97:423-31
- 29 NGUYEN TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 553-62.
- 30 TAKES RP. Staging of neck in patients with head and neck squamous cell cancer: Imaging techniques and biomarkers. *Oral Oncol* 2004; 40:656-67.
- 31 COSTA ALL, Araujo-Junior RF, Ramos CCF. Correlation between TNM clasification and malignancy hitological festures of oral squamous cell carcinoma. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71(2): 181-7.
- 32 LUDWING JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nature* 2005;5:845-56.
- 33 SICILIA S, López JD, Gutiérrez MA, Capitán Cañadas LM, Labrot I, Castillo S, Valencia Laseca E. Madrid sep.-oct. 2005 Profundidad tumoral y variables histopatológicas en el carcinoma epidermoide lingual. Estudio retrospectivo sobre 60 pacientes..
- 34 BANCHEREAU J, Briere F, Caux C, DaVoust J, Lebecque S, Liu YJ. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000;18:767-811.
- 35 CELLA M, Salustzo F, Lanzavecchia A. Origin maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 10-16
- 36 BANCHEREAU J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-52.

- 37 HART DN. Dendritic cells: unique leukocyte populations that control the primary immune response. *Blood* 1997; 90: 3245-87.
- 38 DE SMEDT T, Van Mechelen M, De Becker G, Urbain J, Leo O, Moser M. Effect of interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1229-35.
- 39 Mayordomo JJ, Zorina T, Storkus WJ, Celluzzi C, Falo LD, Melief DJ. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with tumor peptides effectively treat established murine tumors. *Nature Med* 1995; 1: 1297-1302.
- 40 BROCKER T, Riedinger M, Karjalainen K. Targeted expression of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules demonstrates that dendritic cells can induce negative but not positive selection of thymocytes in vivo. *J Exp Med* 1997; 185:541-50.
- 41 BUELENS C, Willems F, Delvaux A, Pierard G, Delveille JP, Velu T. Interleukin 10 differentially regulates B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression on human peripheral blood dendritic cells. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2668-72.
- 42 HOLT PG, Haining SM, Nelson DJ, Sedwick JD. Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. *J Immunol* 1994; 153: 256-61.
- 43 CELLA M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, Albert G. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med* 1996; 184: 747-52.
- 44 DUBOIS B, Barthelemy C, Durand I, Liu YJ, Caux C, Breire F. Toward a role of dendritic cells in the germinal center reaction: triggering of B cell proliferation and isotype switching. *J Immunol* 1999; 162: 3428-36.
- 45 CELLA M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebardi O, Nakajima H, Lanzavecchia A, Colonna M. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med* 1999; 5: 919-23.
- 46 RESCIGNO M, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells at the end of the millennium. *Immunol Cell Biol* 1999; 77: 404-10.

- 47 MULLER WA, Randolph GJ. Migration of leukocytes across endothelium and beyond: molecules involved in the transmigration and fate of monocytes. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 698-704.
- 48 CYSTER JG. Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. *Science* 1999; 286: 2098-2102.
- 49 HARSHYNE LA, Watkins SC, Gambotto A, Barratt-Boyes SM. Dendritic cells acquire antigens from live cells for cross-presentation to CLT. *J Immunol* 2001;166: 3717-23.
- 50 GEISSMANN F, Launay P, Pasquier B, Lapeletier Y, Leborgne M, Lehuen A, et al. A subset of human dendritic cells express IgA Fc receptor (CD89), which mediates internalization and activation upon cross-linking IgA complexes. *J Immunol* 2001; 166: 346-52.
- 51 MATZINGER P. Tolerance, danger and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045.
- 52 LANZAVECCHIA A, Sallusto F. From synapses to immunological memory. The role of sustained T cell stimulation. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 92-98.
- 53 ALMAND B, Ressa JR, Lindman B, Nadaf S, Clark II, Kwon ED, et al. Clinical significance of detective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1755-66.
- 54 BECKER Y. Dendritic cell activity against primary tumors. An overview. *In vivo* 1993; 7: 187-91.
- 55 TSUJITANI S, Tsugio F, Tumada R, Okamura T, Yasumoto K, Sugimachi K. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 501-5.
- 56 AVILA-MORENO F, Sánchez C, Rivas A, Prado H, Lopez JS. Alteraciones en la diferenciación de células dendríticas inmaduras humanas por adenocarcinomas pulmonares. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002; 15 (3): 135-142.
- 57 HERRERA-ENRIQUEZ MA, Barba M, Hernandez B, Perusquia AM, Alvarez J, Sanpedro EA, et al. Cuantificación de células de Langerhans en pacientes con carcinoma epidermoide y queratosis actínica. *Lab-acta* 2005; 17: 77-82.

- 58 ESCHE C, Shurin GV, Kirkwood JM, Wang GQ, Rabinowich, Pirtskhalaishvili G, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes expresión of Bcl-2 and inhibition of mitochondrial cytochrome c release mediate resistance of matur dendritic cells to melanoma-induced apoptosis. Clin Cancer Res 2001; 7: 974s-9s.
- 59 SMYTH MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. Nat Immunol 2001; 2: 293-9.
- 60 VALDESPINO VICTOR, Rocha Zavaleta Leticia. Inmunoterapia mediada por Linfocitos T en Pacientes con Cancer. Cir Ciruj. 2003, 71:235-244.
- 61 RODRIGUEZ BARRERA RAUL, Peralta Madrid Vicente. Bases moleculares de la inmunología del cáncer, Salud Publica de Mexico, 1995: 37 (4); 344-353.
- 62 REDONDO H, Sanchez Palencia, Guijarro R. Correlacion entre expresion de Antigenos HLA y parametros clinico-patologicos en el Carcinoma Broncogenico, Neumosur , 3 (3); 1991; 398-418
- 63 AVILA MORENO FEDERICO, Sanchez Torres Carmen, Rivas Carvalho Amaranta. Alteracion en la diferenciacion de celulas dendriticas inmaduras humanas por adenocarcinomas pulmonares. Rev. Inst. Nac. Resp. Mex 15 (3):2002; 135-142
- 64 BATISTA DUHARTE ALEXANDER. Funcion del sistema inmune en la defensa contra tumores malignos. Medisan 2003; 7 (2): 75-88.