



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN Y CICLO CELULAR
DEL CARCINOMA EPIDERMÓIDE.

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:

CORINA ELIZABETH ORTEGA VERDE

TUTORA: Dra. SILVIA MALDONADO FRÍAS

ASESORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F.

2013



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.



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

Esta tesina no es fruto de un simple trabajo individual, sino que es el resultado de una suma de apoyos y esfuerzos a lo largo de muchos meses. A todas las personas que, aunque no sean conscientes de ello, han hecho posible finalizar esta tesina, mil gracias de corazón:

Debo agradecer de manera especial y sincera a mi tutora de tesina la Dra. Silvia Maldonado Frías, por aceptarme para realizar esta tesina bajo su dirección, su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, gracias por la orientación y ayuda que me brindo para la realización de esta tesina, por guiarme a lo largo de estos meses de duro trabajo y cederme parte de su tiempo y por su apoyo que me permitió aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a mi asesora de tesina la Esp. Lila Areli Domínguez Sandoval de igual manera agradezco quien me ha orientado en todo momento en la realización de este proyecto que enmarca el último escalón hacia un futuro en donde sea partícipe en el mejoramiento del proceso de enseñanza y aprendizaje.

A los docentes que me han acompañado durante el largo camino, brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y afianzando mi formación como estudiante universitario.

A nuestra casa de estudios por haberme dado la oportunidad de ingresar al sistema de Educación Superior y cumplir este gran sueño, me quedo con el orgullo de pertenecer a la máxima casa de estudios de México, mi ALMA MATER la Universidad Nacional Autónoma de México.

Por mi raza hablara el espíritu



DEDICATORIAS

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello, con toda la humildad que de mi corazón puede emanar, dedico primeramente mi trabajo a Dios, que me ha brindado una vida llena de alegrías y aprendizaje, permitiéndome vivir una grata experiencia en mi etapa universitaria.

A mis padres, siempre serán mi referencia en la vida, son las personas que más admiro, porque creyeron en mí y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte, gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Esto es por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

De manera muy especial a ti Mamá Elisa pues es la realización de todo tu amor, y tu dedicación, por tus incansables esfuerzos para apoyarme, gracias por ser mi amiga y compañera que me ha ayudado a crecer, gracias por estar conmigo en todo momento, por la paciencia que has tenido para enseñarme, por el amor que me das, por tus cuidados, por los regañones que me merecía y no entendía, siéntete orgullosa de tu gran trabajo como madre, porque yo lo estoy de ti. Gracias por ser mi madre.

A mi Padre Javier Octavio, un gran hombre, gracias por estar conmigo siempre, en las buenas y en las malas, gracias por todo el amor que recibo, por hacerme sentir segura y protegida, agradezco tu paciencia, tu confianza y gran tenacidad, gracias por ser un apoyo en mi carrera, en mis logros, eres un gran ser humano y un gran padre, estoy orgullosa de ti Papi, y sobre todo gracias por enseñarme el valor de la disciplina, la constancia y el trabajo honrado.

A mi hermana, Brenda porque es mi otra yo, gracias por tu alegría, por ser cómplice de travesuras, por ser un gran amiga para mí, que junto a sus ideas hemos pasado momentos inolvidables y es uno de los seres más importantes en mi vida y la persona con más talento que conozco, nunca dejes de creer en ti.

De forma muy especial agradezco a una persona muy especial en mi vida, de modo súbito nos dejó hace poco, y a la que no podría dedicar un párrafo como se merece, porque lo ha sido todo y me sigue acompañando, siempre su recuerdo estará presente en mi mente y corazón, dándome la fortaleza y motivo para seguir superándome, gracias Mamá Lucrecia, porque nunca dejaste de creer en mí, gracias por tus consejos, y por todo el amor que recibí de ti.

A ti Papa Fidel por tu eterno conocimiento, y por estar siempre en los momentos más importantes de mi vida, por ser el ejemplo de salir adelante y por los consejos que han sido de gran ayuda para mi vida y crecimiento.

A mi abuelo Filemón Ortega por darme todo su apoyo y comprensión para la culminación de esta tesina, gracias.

Agradezco especialmente a ti, tía Damaris Verde, por apoyarme infinitamente, sin esperar nada a cambio, sin tu ayuda no hubiera sido posible esta meta, gracias por tus consejos y sobre todo por tu amistad, por esos momentos de alegría y sabiduría que me has regalado, gracias tía Dama.



Otro de mis favoritos, Samuel Verde, gracias tío porque nunca dejaste de creer en mi desde el inicio, gracias por tus sabios consejos y tu inigualable personalidad, gracias por siempre brindarme tu apoyo.

Con la misma importancia agradezco a mi tía Yolanda Verde, gracias por todas las oportunidades, espero no haberte defraudado, gracias por tu paciencia y por brindarme siempre tu apoyo, eres una persona admirable, de corazón gracias.

A mi tío Ezequiel Verde, por su tenacidad y apoyo en todo momento, gracias, ustedes representan una gran inspiración en mi vida y un gran ejemplo a seguir, gracias por confiar en mí y brindarme su apoyo, con su cariño y comprensión han sido parte fundamental de mi vida, gracias por su gran ayuda y el aliento en los momentos difíciles, sin ellos esta meta no hubiese sido posible de alcanzar.

A toda mi familia porque después de todo este logro también es de cada uno de ustedes, por compartir las alegrías y las tristezas, pero por estar ahí cuando más los necesite, por apoyarme durante estos años, gracias a mis ellas que cambiaron totalmente el significado del término “primas” para mí ellas son mis hermanas, por estar siempre conmigo, Dulce, gracias por todo, de igual forma agradezco profundamente a Tania, Ale, Mimi, Eva, Sara, Yolanda y David.

A mis amigos, por su apoyo incondicional en el transcurso de mi carrera universitaria, por compartir momentos de alegría, tristeza y demostrarme que siempre podré contar con ellas, especialmente a Chucho, Hilda, Moni, Raque, Pao, Viri, Eli, Karla Mejía, Karlita Díaz gracias por aguantar mi estrés diario y tu valiosa amistad, y a ti Alondra, gracias por compartir el tiempo y la vida y por qué no hubiera sido ni la mitad de lo divertida que fue con ustedes, ni mi vida en general lo sería, gracias Alo por estar conmigo incondicionalmente y esta no fue la excepción y por tu siempre cariño brindado. Te quiero Mucho.

A mi fiel y juguetona amiga Cookie, nunca imagine el significado tan grande que tendría para mí, esa pequeñita tan especial.

Por ultimo quiero agradecer a todas aquellas personas que sin esperar nada a cambio, compartieron pláticas, conocimientos y diversión. A todos aquellos que durante 5 años que duro este sueño lograron convertirlo en una realidad.

“Si he visto más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes”

Isaac Newton.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	14
1. Generalidades sobre el Carcinoma Epidermoide.....	15
1.1 Clasificación del Carcinoma Epidermoide (CEC).....	17
1.1.1. Formas menos comunes de Carcinoma Epidermoide.....	20
1.2 Perfil Epidemiológico.....	21
1.3 Grupos de alto riesgo.....	23
2. Etiología y Factores de Riesgo asociados.....	27
2.1 Factores de Riesgo Endógenos.....	28
2.2 Factores de Riesgo Exógenos.....	30
3. Prevalencia, Incidencia y Morbilidad.....	42
3.1 Técnicas de Diagnóstico.....	44
3.1.1. Diagnóstico precoz.....	45
4. Características Fisiopatológicas del Cáncer Oral.....	53
4.1 Características Clínicas del Carcinoma Epidermoide Oral.....	58
4.2 Tratamiento.....	64
5. Mecanismos de Transducción de Señales.....	68
5.1 Comunicación Celular.....	70
5.1.1. Tipos de Comunicación Intercelular.....	71
5.2 Clasificación de Receptores.....	73
5.3 Eventos de Fosforilación/Desfosforilación.....	79
5.4 Proteínas con actividad Fosfatasa.....	81
5.5 Factores de Crecimiento involucrados en la regulación del crecimiento celular.....	82
5.6 Alteración de los Mecanismos de Transducción de Señales.....	91
5.6.1. Moléculas que regulan la transducción de señales.....	92
6. Vías de Señalización específica asociada a Carcinoma Epidermoide CEC.....	93
6.1 Vía de Señalización PI3K (Fosfatidil inositol 3 quinasa).....	95
6.2 Vía de señalización HER2.....	106
6.3 Vía de las Tirosinas-Quinasas (RTKs).....	107



6.4 Vía de las Proteínas G monoméricas de la familia ras y rho/rhac.....	108
6.5 Vía de JAK-STAT.....	109
6.6 Vía de señalización de TGF- β	110
7. Ciclo Celular.....	113
7.1 Fases del Ciclo Celular.....	113
7.2 Control de Ciclo Celular.....	119
7.3 Acción de las CDK en la Regulación del Ciclo Celular.....	123
7.4 Apoptosis.....	125
7.5 Función de la Proteína P53 como supresora de tumores.....	129
8. Metas Genómicas.....	135
8.1 Propuestas Futuras en el Tratamiento de Carcinoma Epidermoide de cabeza y cuello.....	135
9. Conclusiones.....	138
10. Bibliografía.....	139



ÍNDICE DE IMÁGENES

- Fig. 1 Esquema de las alteraciones celulares individuales que se encuentran en la displasia epitelial.
- Fig. 2 Logotipo de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Fig. 3 Carcinoma Verrucoso. Las lesiones suelen ser difusas, blancas, exofíticas y papilares.
- Fig. 4 Carcinoma de células fusiformes. Las células presentan pleomorfismo, hiperchromatismo y ausencia de producción de queratina.
- Fig. 5 Carcinoma nasofaríngeo. Los rasgos microscópicos de la lesión consisten en un islote central de carcinoma epidermoide bien diferenciado.
- Fig. 6 Incidencia y mortalidad mundial por Carcinoma Epidermoide, según género y grupo de edad.
- Fig. 7 Zonas de máxima incidencia en cavidad oral.
- Fig. 8 Inmunidad y Cáncer.
- Fig. 9 Inmunovigilancia tumoral.
- Fig. 10 Espectro electromagnético de radiación y biológicas efectos visibles y UV en la piel.
- Fig. 11 Radiación solar en la República Mexicana.
- Fig. 12 Componentes de un cigarrillo.
- Fig. 13 Riesgo relativo de carcinoma epidermoide en hombres por el consumo de alcohol / tabaco con medidas estadounidenses.
- Fig. 14 Nuez de areca.
- Fig. 15 Dieta rica en grasas predispone mayor riesgo a Carcinoma Epidermoide.
- Fig. 16 Un estado precario oral es un marcador de riesgo para CEC.
- Fig. 17 Inspección visual y palpación.
- Fig. 18 Puntos de riesgo que necesita exploración clínica cuidadosa.
- Fig. 19 Ganglios Linfáticos de cabeza y cuello.
- Fig. 20 Utilidad de la PET-TAC en la planificación radioterápica en Carcinoma Epidermoide Oral.
- Fig. 21 Molécula de Ácido Retinoico.
- Fig. 22 Apoptosis.
- Fig. 23 Estructura de un Telómero.
- Fig. 24 Angiogénesis.
- Fig. 25 Carcinoma Epidermoide del Labio inferior.
- Fig. 26 Carcinoma Epidermoide en borde lateral de la lengua.
- Fig. 27 Carcinoma Epidermoide en Piso de boca.
- Fig. 28 Carcinoma Epidermoide en paladar duro y blando.
- Fig. 29 Carcinoma Epidermoide en encía.
- Fig. 30 Principales estrategias de transmisión de señales a través de la membrana plasmática y de propagación intracelular.



- Fig. 31 Tipos de señalización celular.
- Fig. 32 Señalización Yuxtacrina o Célula-Célula.
- Fig. 33 Los mecanismos de señalización celular están fuertemente regulados e interconectados entre sí.
- Fig. 34 Receptores acoplados a canales de iones.
- Fig. 35 En este grupo se ubican receptores o factores de crecimiento.
- Fig. 36 Ciclo de las proteínas G.
- Fig. 37 Activación de receptores con actividad Tirosina-quinasa.
- Fig. 38 Mecanismo general de los procesos de fosforilación.
- Fig. 39 Estructura del factor de crecimiento epidérmico.
- Fig. 40 Receptor del EGF.
- Fig. 41 La función para la señalización de TGF- β durante la tumorigénesis.
- Fig. 42 La inhibición de la vía de señalización de TGF- β .
- Fig. 43 Ejemplo de Transducción de Señales.
- Fig. 44 La investigación se ha enfocado a la explotación de la vía PI3K para el descubrimiento de fármacos.
- Fig. 45 Vía de la PI3K.
- Fig. 46 Dianas de AKT.
- Fig. 47 Síndromes clínicos asociados con la alteración de la vía de señalización PI3K/Akt.
- Fig. 48 Importantes vías de señalización inducidas por RTK.
- Fig. 49 Modelo de la vía de transducción de señal inducida por el TGF- β .
- Fig. 50 Fases del ciclo celular.
- Fig. 51 Representación esquemática del ciclo celular y sus puntos de control.
- Fig. 52 Categoría de Genes celulares involucrados en el ciclo celular y en el desarrollo de Cáncer.
- Fig. 53 Papel de las ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas e inhibidores del ciclo celular.
- Fig. 54 Esquema de la vía extrínseca de Apoptosis.
- Fig. 54 Vía Intrínseca de la Apoptosis.



ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla. 1 Clasificación del Carcinoma de Células Escamosas de cabeza y cuello.
- Tabla. 2 Clasificación del estado funcional de acuerdo al (ECOG).
- Tabla. 3 Farmacoterapia para pacientes con CEC.
- Tabla. 4 Características de las isoformas de la proteína PI3K.
- Tabla. 5 Anormalidades en la vía de señalización PI3K/Akt en cáncer.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- CEC	Carcinoma Epidermoide Celular
- UV	Ultravioleta
- VPH	Virus del Papiloma Humano
- VEB	Virus de Epstein-Barr
- VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
- OMS	Organización Mundial de la Salud
- AJCC	American Joint Comité on Cancer
- UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
- IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
- SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- nm	Nanómetro
- ADN	Acido Desoxirribonucleico
- ml	mililitro
- EGF	Factor de Crecimiento Epidérmico
- TNM	Estatificación del cáncer
- TAC	Tomografía Axial Computarizada
- RMN	Resonancia Magnética Nuclear
- RIS	Radioinmunoescintigrafía
- COCE	Carcinoma Oral de Células Escamosas
- TERT	Telomeric End Reverse Transcriptase
- ARN	Ácido Ribonucleico



- mm Milímetro
- ATP Adenosin Trifosfato
- GTPasa Guanosina trifosfatasa
- GDP Guanosina difosfato
- GTP Guanosina Trifosfato
- EGF-R Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- TGF α Factor de Crecimiento Transformante alfa
- TGF β Factor de Crecimiento Transformante beta
- HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- RTKs Receptores Tirosina Kinasa
- PI3K Fosfoinositol-3-quinasa
- CDK Ciclinas dependientes de quinasa
- CMV Citomegalovirus
- VHS Virus del Herpes Simple
- VVZ Virus de la Varicela Zoster



INTRODUCCIÓN

El cáncer se caracteriza por lesiones de muy diversa naturaleza que puede originarse en cualquier tipo celular del organismo. Cada uno de ellos posee un comportamiento y una respuesta distinta a los tratamientos.

Los procesos malignos orales representan cerca del 3 % de los cánceres diagnosticados en hombre y el 2% en mujeres. La tasa de supervivencia global de los pacientes con procesos malignos orales es del 50%. La incidencia de cáncer oral difiere ampliamente según los hábitos de consumo de tabaco prevalente en los diversos países.

La mayoría de los cánceres se incluyen en uno de los tres siguientes grupos: Carcinoma, Sarcomas, y Linfomas. Los carcinomas son el 90% de los cánceres humanos y su origen está en las células epiteliales. El carcinoma epidermoide CEC es una de las neoplasias más frecuentes en México, ocupa el 2º lugar de neoplasias malignas, tiene mayor incidencia en pacientes mayores de 50 años y la frecuencia es similar entre hombres y mujeres.

El carcinoma epidermoide (CEC) es una neoplasia maligna del epitelio plano estratificado que se origina a partir de los queratinocitos epidérmicos y de otros epitelios, como la mucosa oral. Tiene la capacidad de infiltrar, producir proliferación destructiva local y metástasis a distancia. Este inicia como una displasia epitelial y evoluciona hasta que las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal e invaden tejido conjuntivo.

Aunque se presenta en diversas localizaciones orales, es más frecuente en labio inferior, en los borde laterales de la lengua y en piso de boca.



Una serie de factores etiológicos parecen implicados con el desarrollo del carcinoma epidermoide CEC, como factores ambientales (radiación UV), hábitos (consumo de tabaco), factores infecciosos, (virus del papiloma humano VPH, virus de Epstein-Barr VEB, virus de la inmunodeficiencia humana VIH, *Cándida albicans* y *Treponema Pallidum*), factores nutricionales (deficiencia nutricional), factores genéticos (mutaciones genéticas en el ciclo celular y la apoptosis).

Los procesos malignos orales representan cerca del 3 % de los cánceres diagnosticados en hombre y el 2% en mujeres. La tasa de supervivencia global de los pacientes con procesos malignos orales es del 50%. La incidencia de cáncer oral difiere ampliamente según los hábitos de consumo de tabaco prevalente en los diversos países.

La mayoría de los carcinomas epidermoides CEC están localizados y se resuelven habitualmente mediante la extirpación quirúrgica u otros procedimientos locales. No obstante, existe un subgrupo de CEC con un comportamiento biológico más agresivo, que muestran gran tendencia a la recidiva local, a la diseminación linfática y en ocasiones, a la invasión de órganos distantes.

Los sistemas de comunicación y señalización celular son fundamentales en la coordinación y función de los distintos tipos celulares a través de la expresión genética y de la función de las proteínas.

Las vías de comunicación celular son una serie de etapas secuenciales, en las que se distingue un proceso de transducción de esta señal extracelular en una intracelular. Para ser eficaces estos sistemas deben de funcionar de forma transitoria y controlada.



Así como los procesos de detección y transformación de la señal, deben de existir sistemas de terminación, adaptación e integración que aseguren en todo momento su activación y desactivación controlada. Cuando estos mecanismos de control sufren alguna alteración, se producen situaciones patológicas. En ocasiones pueden producirse alteraciones genéticas que llevan a una señalización constitutiva e independiente del factor extracelular, este tipo de alteraciones afectan fundamentalmente a aquellas moléculas que regulan positivamente las rutas de señalización. También pueden producirse alteraciones genéticas que eliminen la función de una proteína concreta, por la pérdida o mutación de un gen, o en su actividad biológica.

El conocimiento de los procesos de señalización implicados y alterados en los distintos procesos fisiológicos y patológicos permite también utilizarlos como dianas de fármacos.



OBJETIVOS

Los objetivos que pretenden este trabajo son:

1. Proporcionar información que permita reforzar el papel de los Estomatólogos en la prevención primaria del carcinoma epidermoide (CEC).
2. Analizar el mecanismo de transducción que se lleva a cabo en el Carcinoma Epidermoide CEC.
3. Identificar la vía de señalización específica asociada al Carcinoma Epidermoide CEC.
4. Observar si las alteraciones en la expresión de las proteínas en el control del ciclo celular están correlacionadas.
5. Proporcionar conocimientos y fomentar actitudes que permitan establecer diagnósticos definitivos de cáncer oral en estadios precoces.
6. Disminuir el tiempo para el establecimiento del diagnóstico definitivo de lesiones precancerosas y del carcinoma epidermoide.



1. Generalidades sobre el Carcinoma Epidermoide

El carcinoma Epidermoide CEC o también llamado carcinoma de células escamosas, es la neoplasia maligna que se presenta con mayor frecuencia en la región orofacial (alrededor del 90%), y aunque la incidencia es menor que en otros cánceres, su importancia radica en su mortalidad y las secuelas físicas y psicológicas que origina.

El Carcinoma Epidermoide se deriva del epitelio plano estratificado, suele ser la última etapa final de la alteración del epitelio plano estratificado, iniciándose como una displasia epitelial y evolucionando hasta que las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal e invaden el tejido conjuntivo¹. La importancia de determinar la existencia de displasia epitelial, radica en que se trata de un indicador fundamental para determinar el potencial de malignización de una lesión. La displasia epitelial se concibe como la frontera entre epitelio normal y uno tumoral. No obstante, no es una lesión estática, sino dinámica y progresiva.²

Atendiendo a la localización, cantidad e intensidad de las alteraciones observadas en la displasia epitelial, clásicamente podemos distinguir tres grados:

- a) Displasia leve. Las alteraciones epiteliales se producen únicamente en el tercio basal del epitelio.
- b) Displasia moderada. Los cambios afectan a los dos tercios inferiores del epitelio oral. Hay presencia de entre dos y cuatro rasgos displásicos.

¹ Philip Sapp, J. Eversole, R Lewis. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Madrid España. Edit. Harcourt, 2008. pp.174-176.

²Bascones A, Seoane JM, Aguado a, Suárez Quintanilla JM. Cáncer y Precáncer Oral: Bases clínico-quirúrgicas y moleculares. Ediciones Avances. 2003. pp. 43-60.

c) Displasia severa o grave. Los cambios afectan a más de dos tercios del espesor del epitelio, sin llegar a afectarlo por completo. Se pueden afectar más de cinco rasgos displásicos (Fig.1).

Una displasia leve posee un bajo riesgo de progresión a cáncer invasivo, mientras que una displasia moderada a severa resulta en un alto riesgo de progresión cancerosa, planteándose un tratamiento más agresivo. El riesgo de progresión oscila entre un 10% y un 14%.³

Cuando la afectación del espesor epitelial es completa, los cambios histológicos ya no son considerados como displasia severa, sino como carcinoma. A pesar de que la relación entre la displasia epitelial y oral y el desarrollo de un carcinoma continúa siendo solo parcialmente conocida, se reconoce que el grado de displasia es directamente proporcional al potencial de malignización de una lesión y que las zonas del epitelio con mayor proporción de células atípicas, tienen un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma. Las lesiones premalignas tienen el potencial de progresar a carcinoma epidermoide invasivo.

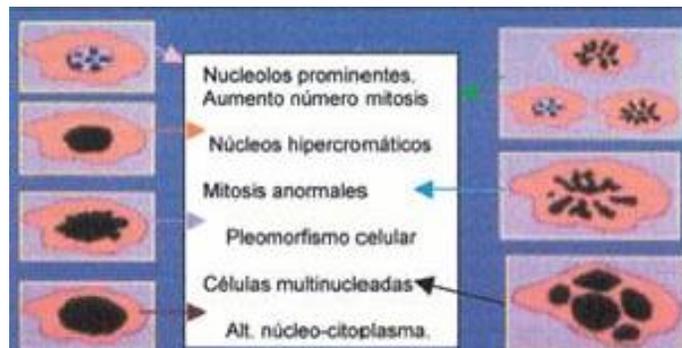


Fig.1 Esquema de las alteraciones celulares individuales que se encuentran en la displasia epitelial. Fuente Rev Cubana Estomatol vol.49 no.1 Ciudad de La Habana ene.-mar. 2012.

³ Silverman S, Gorsky M, Lozada F. *Oral Leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study.* Cáncer 1984; 53: pp. 563-8.

1.1 Clasificación del Carcinoma Epidermoide (CEC)

La clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Fig.2) define el cáncer oral como la neoplasia originada en los labios, cavidad oral, orofarínge, nasofarínge e hipofarínge.



Fig. 2 Logotipo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Fuente <http://www.who.int/es>.

El carcinoma de células escamosas es la entidad maligna que se presenta con mayor frecuencia en la región orofacial (alrededor del 90%), y aunque la incidencia es menor que en otros cánceres humanos, su importancia radica en su mortalidad y las secuelas físicas y psicológicas que origina.⁴

Existe una clasificación anatomoclínica según el criterio del American Joint Comité on Cáncer (AJCC) y de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) la cual se representa en las siguientes tablas (tabla 1, y 2):

⁴ Hahn d, Weinberg A R. *The Hallmarks of Cáncer*. *Cell* 200; 100:pp. 57-70.

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO**

Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, N0, M0
Estadio III	T3, N0, M0, T1, T2, T3, N1, M0
Estadio IV	T4 N0, N1, M0
	Cualquier T, N2, N3, M0
	Cualquier T, cualquier N, M1

Fuente: Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii79-ii80, 2008

CLASIFICACIÓN TNM PARA ESTADIFICACIÓN

Tumor primario (T)	
TX	Sin información de tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor \leq 2 cm de diámetro
T2	Tumor entre 2 y 4 cm de diámetro
T3	Tumor de más de 4 cm de diámetro
T4	Tumor de más de 4 cm de diámetro con afección del antro, los músculos pterigoideos, la base de la lengua o la piel
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios pueden ser valorables o no
N0	Sin ganglios clínicamente positivos
N1	Un nódulo clínicamente positivo, homolateral y de diámetro < 3cm
N2a	Un nódulo clínicamente positivo, homolateral y de diámetro entre 3 y 6 cm
N2b	Múltiples ganglios homolaterales clínicamente positivos, ninguno mayor de 6 cm de diámetro
N3a	Ganglios positivos homolaterales y mayores de 6 cm
N3b	Ganglios positivos clínicamente bilaterales y mayores de 6 cm
N3c	Ganglios positivos clínicamente contralaterales y mayores de 6 cm
Metástasis a distancia (M)	
MX	No se valoró las metástasis a distancia
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

Fuente: Prieto Ignacio. Cáncer oral. Med Clin (Barc) 2006;127(7):258-64

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Gx	No se puede establecer el grado de diferenciación
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado

Fuente: Prieto Ignacio. Cáncer oral. Med Clin (Barc) 2006;127(7):258-64

**TABLA 2 CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DE ACUERDO AL (ECOG).**

Clasificación del estado funcional (ECOG)	
ECOG 0.	El paciente encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1.	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2.	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que lo obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, pero no supera el 50 % del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades solo.
ECOG 3.	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
ECOG 4.	El paciente permanece encamado el 100 % del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria.
ECOG 5.	El paciente se encuentra moribundo o morirá en horas.

Fuente: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Escala validada por el grupo oncologico (Of The Eastern Cooperative Oncology Group) ECOG (por sus siglas en ingles). Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

En la dermatología mexicana se utiliza la clasificación propuesta por uno de los autores (Peniche.J)⁵⁻⁶⁻⁷, el carcinoma epidermoide adopta uno de los siguientes tipos:1) ulceroso, 2) nodular, 3) nodular queratósico, 4) vegetante, y 5) superficial. La forma ulcerosa es la más frecuente, puede presentarse desde su inicio como una úlcera, o bien, iniciar con una lesión nodular que posteriormente se ulcera. La forma nodular ocupa el segundo lugar, se caracteriza por ser una lesión exofítica de superficie lisa o discretamente costrosa de base infiltrada, la variedad nodular queratósica se presenta como una lesión levantada de tipo nodular o de tipo placa, pero que presenta hiperqueratosis en la superficie.

⁵Peniche A, Peniche J. Carcinoma epidermoide. Estudio epidemiológico de 389 casos estudiados en el Hospital General de México, S.S. de 1975-1992. Tesis de Posgrado, UNAM, 1993.

⁶Peniche A. Carcinoma epidermoide. En: PAC Dermatología. *Dermatología oncológica*. Libro 9. Sociedad Mexicana de Dermatología. México: Intersistemas, 2002; pp. 40-47.

⁷Peniche J. Tumores de la piel. En: Saúl A (ed). *Lecciones de dermatología*. 14a ed. México: Méndez Editores, 2001; pp. 611-688.

1.1.1. Formas menos comunes de Carcinoma Epidermoide

La inmensa mayoría de los carcinomas de células planas de la cavidad oral pertenecen a los tipos morfológicos genéricos comunes, el resto de los carcinomas de células planas orales están constituidos por varios subtipos morfológicamente distintos. Los subtipos más frecuentes son: a) *carcinoma verrucoso*: forma distinta, difusa, papilar, superficial y no metastatizante del carcinoma epidermoide bien diferenciado. (Fig.3) b) *carcinoma de células fusiformes*: forma rara de carcinoma epidermoide poco diferenciado constituido por células epiteliales alargadas (fusiformes) cuyo aspecto es muy parecido a un sarcoma. (Fig.4) c) *carcinoma nasofaríngeo*: forma agresiva de carcinoma epidermoide localizado en la nasofaringe y que tiene niveles de diferenciación variables (Fig.5).



Fig.3 Carcinoma Verrucoso. Las lesiones suelen ser difusas, blancas, exófiticas y papilares. Fuente J. Philip Sapp, Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.

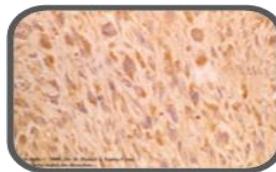


Fig.4 Carcinoma de células fusiformes. Las células presentan pleomorfismo, hiperchromatismo y ausencia de producción de queratina. Fuente J. Philip Sapp, Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.

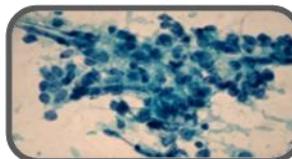


Fig.5 Carcinoma nasofaríngeo. Los rasgos microscópicos de la lesión consisten en un islote central de carcinoma Epidermoide bien diferenciado. Fuente. Philip Sapp, Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.



1.2 Perfil Epidemiológico

El carcinoma epidermoide oral (CEC) se considera el quinto cáncer con frecuencia para el hombre y el séptimo para las mujeres a nivel mundial. Se ha visto a nivel mundial un aumento en un 4 a 8% anual, su prevalencia en Estados Unidos, Europa y Australia del 2-4% de todos los tumores malignos, mientras que en el sur de Asia llega hasta el 30%.⁸

El Carcinoma Epidermoide Oral es una de las principales causas de mortalidad relacionada con cáncer a nivel mundial, con una estimación de más de 275,000 nuevos casos y más de 120,000 muertes al año.⁹ El Cáncer de cabeza y cuello ocupa el 6º lugar a nivel mundial; en los Estados Unidos se ha estimado que cada hora muere un paciente por este padecimiento (Deepak Kademani, Mayo Clin Proc, 2011).

En la década de los 80s, estudios realizados en USA y Escocia, mostraron un aumento en la incidencia del cáncer oral en todas las edades a partir de 1920, con una mayor incidencia en adultos mayores y en varones (datos que coinciden con los patrones de consumo de tabaco).

El cáncer de piel es una de las neoplasias más frecuentes en México, pues cada año se registran 13,000 casos nuevos, según el Registro Nacional de Neoplasias, en el año 2011 ocupó el tercer lugar precedido del cáncer cervicouterino y el pulmonar.¹⁰

El Cáncer más común en la región oral es el Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide de la cavidad oral, representando un 90% de las lesiones malignas.

⁸ Chandau A, Adams G, Smith A.S.H. *Factor affecting survival on patients with oral cancer; an Australian perspective.* Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34. pp. 514-20.

⁹ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) *Global cancer statistics, 2002.* CA Cancer J Clin 55: pp. 74–108.

¹⁰ Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). México, DF: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 2011.



En nuestro país el Instituto Nacional de Cancerología reportó que 65% de los casos que acuden a este centro, los pacientes se presentan por primera vez con estadios local y regionalmente avanzados; en algunos casos esto se debe a la solicitud tardía de atención por parte de los pacientes y en otros a un diagnóstico tardío por parte de los médicos y odontólogos que tratan las lesiones como procesos infecciosos, durante meses. En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel de atención, reportó 42 casos nuevos detectados durante la década de 1987-1997; correspondiendo a una tasa de incidencia de 3.74×1000 tumores registrados en 10 años. En el IMSS, durante la década de 1991 al 2000 se registraron 8,800 egresos hospitalarios por cáncer de cavidad oral (64.6% en hombres), presentándose con mayor frecuencia en la población mayor de 55 años (Sánchez Sergio, 2006).

No obstante existe una variabilidad con una mayor prevalencia en América del Sur, Sudeste Asiático y sobretudo en la India, en la cual el cáncer oral representa el 40% de todos los tumores malignos.¹¹

La supervivencia a 5 años durante las pasadas 5 décadas ha permanecido invariable: aproximadamente el 47% de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral y de la faringe y el 44% de los pacientes con carcinoma epidermoide de la laringe mueren 5 años después del diagnóstico.

¹¹ Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Epidermoide de Cavidad Oral, *GPC Guía de Práctica Clínica*, IMSS-323-10.



1.3 Grupos de Alto Riesgo

Se presenta con mayor frecuencia en hombres (2:1) y en la raza afroamericana (taza 4 veces mayor en relación a población blanca o latina) en Estados Unidos se ubica como el 8º cáncer más frecuente y representa el 3% del total de los cánceres en los pacientes masculinos.

En cuanto a la edad, el 90% de los cánceres orales se diagnostican en mayores de 40 años, y más del 50% en individuos de más de 65 años.

Recientemente se ha observado un aumento en la incidencia de esta enfermedad en menores de 40 años lo que podría estar asociado a una infección por el virus del papiloma humano.¹²

En referencia a la histología el 90% de los carcinomas orales son del tipo carcinoma oral de células escamosas,¹³ la epidemiología del carcinoma epidermoide ha cambiado en la última década; la OMS ha reportado un incremento en la prevalencia global y un inusitado aumento en frecuencia en menores de 35 años no fumadores ni consumidores de alcohol; se ha asociado también en metanálisis al estrato socioeconómico de los diferentes países; siendo más afectados aquellos en los que el ingreso per capita es menor, el nivel socioeconómico es un factor de riesgo para el carcinoma epidermoide, aun cuando se corrigen los otros factores de riesgo conocidos (Warnakulasuriya S. 2008 y 2009).

Las principales localizaciones son lengua y piso de boca en Europa y el norte de América y la mucosa yugal en la India.¹⁴⁻¹⁵

¹² Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. *Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Jan; 122(1): pp. 44-51.

¹³ Cáncer oral. Juan Carlos de Vicente Rodríguez. In: Inbisa y Fundación Central Española. 2007.

¹⁴ Cáncer oral. Juan Carlos de Vicente Rodríguez. In: Inbisa y Fundación Central Española. 2007.

¹⁵ Kroll SO, Hoffman S. *Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients*. J Am Dent Assoc. 1976 Mar; 92(3): pp. 571-4.

En cuanto al sexo, este juega un papel importante en la incidencia del carcinoma epidermoide, de modo que esta es mucho mayor en los hombres (80,7%) que en las mujeres (19.3%)¹⁶ (Fig.6).

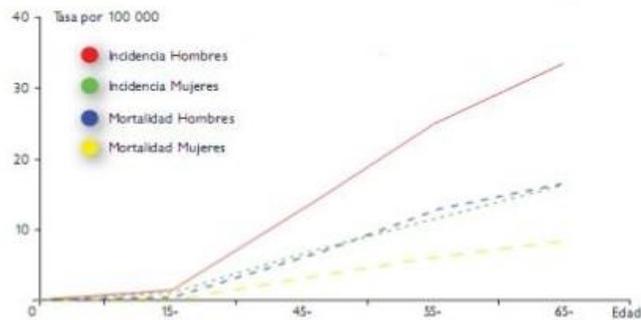


Fig.6 Incidencia y mortalidad mundial por Carcinoma Epidermoide, según género y grupo de edad. 2007 Fuente Dermatología Rev. Méx 2007; 51(4): pp. 149-53.

Las localizaciones estomatológicas preferentes de estos carcinomas son: (Fig.7)

- Labio inferior: un 30 a 35% de los casos.
- Labio superior: poco frecuente.
- Lengua: 25 a 30 %.
- Suelo de la boca: 15 a 20 %.
- Encías: 8 a 10 %.
- Velo palatino: 6 a 8 %.

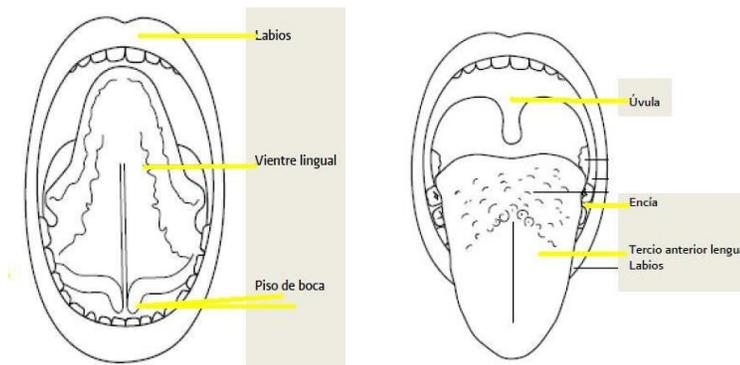


Fig.7 Zonas de máxima incidencia en cavidad oral. Fuente Dermatología Rev. 2007; 51(4): pp. 149-53.

¹⁶ Varveri RL, Gali A, Castro de Avezedo MA, Bordoni NE, *Aprendizaje, retención y estrategia docente*. Rev Asoc Odont Argen 2010; 73: pp. 89-92.



En función de la localización podemos precisar algunos detalles epidemiológicos:

- Tumores Labiales

Los tumores labiales son más frecuentes en los individuos de raza blanca que en los de raza negra. En cuanto al sexo, es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres, con una relación 30/1. La edad media de aparición se sitúa entre los 60 y los 65 años de edad. Estos tumores se localizan preferentemente en el labio inferior (85%) y en más raras ocasiones en el labio superior (5%), se trata de carcinomas de epitelio plano estratificado, aunque en el labio superior predominan los basaliomas.¹⁷

El carcinoma epidermoide del labio inferior representa del 30 al 40% del total de carcinomas orales. Es mucho más frecuente en hombres que en mujeres, presentándose más comúnmente en pacientes que están en las décadas quinta a octava. La mayoría de las lesiones aparecen en los bordes derecho e izquierdo del bermellón de los labios y rara vez en la línea media.

- Tumores de la Cavidad Oral propiamente dicha y la lengua móvil.

Su aparición es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres, con una relación de 7/3, aunque depende de diversos factores. La edad media se sitúa entre los 50 y los 60 años de edad, y en el 85% de los casos se combina el consumo elevado de tabaco y de alcohol. En el 95% de los casos se trata de carcinomas epidermoides bien diferenciados de aspecto ulcerado e infiltrante, el 75% se sitúa entre el piso de boca y el borde lateral de la lengua. Los bordes laterales de la lengua (incluidas las superficies ventrales adyacentes) constituyen la localización del 25% del total de carcinomas de células planas orales y del 50% de las lesiones intraorales.

¹⁷ Neville B, Day TA. *Oral Cáncer and precancerous lesions*. Cáncer J Clin 2002; 52: pp. 195-215.



Los bordes laterales de la lengua forman parte de la zona intraoral en forma de U y son zonas anatómicas de alto riesgo de desarrollo de Carcinoma Epidermoide.¹⁸ Las demás áreas que abarca esta zona son las partes anterior, derecha e izquierda del piso de boca, el triángulo retromolar y las áreas adyacentes del paladar blando. El dorso de la lengua y el paladar duro parecen ser relativamente resistentes al inicio de nuevas lesiones, aunque con frecuencia se produce la extensión a partir de localizaciones contiguas.

- Piso de Boca

El piso de boca constituye la localización de alrededor de un 20% del total de carcinomas orales y la tercera localización más frecuente del total de carcinomas de células planas intraorales. La mayoría de las lesiones se localizan en las áreas anteriores contiguas a las carúnculas, que contienen los orificios de los conductos de Wharton.

- Paladar Blando

El Carcinoma Epidermoide del paladar blando se presenta con mayor frecuencia en sus regiones posterolaterales adyacentes a los pilares anteriores del istmo de las fauces. Las lesiones en esta localización representan aproximadamente un 15% de los carcinomas intraorales. Los pacientes son frecuentemente grandes fumadores con una alta ingestión de alcohol.¹⁹

¹⁸ Philip Sapp, J. Eversole, R Lewis. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*. Madrid España. Edit. Harcourt, 2008. pp. 179-180.

¹⁹ Registro Histopatológico de Neoplasias malignas, México, D.F., Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2012.



- Encía/Cresta alveolar

Las lesiones de las encías y la cresta alveolar representan del 4 al 6% del carcinoma intraoral y tienen comúnmente el aspecto inicial de una leucoplasia verrucosa. La mandíbula se afecta más a menudo que el maxilar superior, la mayoría de las lesiones se presentan en las áreas posteriores.

- Mucosa del carrillo

La mucosa del carrillo rara vez es localización de un carcinoma epidermoide, solo un 1 al 2% de los carcinomas epidermoides.

2. Etiología y Factores de Riesgo asociados

Se han identificado varios agentes que tienen una asociación con el desarrollo del Carcinoma Epidermoide (CEC), bien por medio de un efecto directo sobre la mucosa o bien haciéndola más sensible a virus oncogénicos u otros agentes carcinogénicos. Los factores extrínsecos e intrínsecos se combinan de manera que magnifican su potencial para provocar un cambio inicial irreversible (iniciación) que únicamente da lugar a un tumor cuando se estimula la división celular.

El Riesgo de una enfermedad es “una proporción que indica la probabilidad de que ocurra un determinado suceso en un periodo de tiempo o edad determinados, este término lleva implícito la presencia de uno o más factores que incrementan dicha probabilidad”.²⁰

²⁰Rioboo M. Bascones A. *Factores de Riesgo de la Enfermedad Periodontal: Factores genéticos*. Madrid. Avances en Periodoncia. 2005; 17(2): pp. 69-77.



2.1 Factores de Riesgo Endógenos

Factores Biológicos:

En los últimos años este índice de mortalidad ha aumentado, la American Cancer Society estimó que el número de muertes por carcinoma epidermoide en 2010 fue de 6300 varones y 2850 mujeres. También se notificó que en los estudios realizados por United States Public Health Service, se encontró un aumento en el índice de morbilidad son aproximadamente tres o 4 veces mayores en el varón. Sin embargo, en años recientes hay cierta inclinación a desarrollarse mayor incidencia en mujeres, con lo cual disminuye el largamente reconocido predominio masculino de esta enfermedad. Hay una gran variación en la incidencia del sexo según los sitios de la cavidad bucal donde se presente.

Factores Genéticos:

Dada la importancia de este tema para la elaboración de esta Tesina este apartado será desarrollado con mayor profundidad en el punto 7 del Índice.

Factores de Inmunosupresión:

Teóricamente las reacciones inmunes pudieran ser importantes en cuanto a impedir la aparición inicial de los tumores (idea de la inmunovigilancia), o bien intervenir tras su comienzo con limitación en su desarrollo. El comportamiento de esta neoplasia en pacientes inmunodeprimidos es más agresivo.²¹

²¹ Peniche A, Peniche J. *Carcinoma epidermoide. Estudio epidemiológico de 389 casos estudiados en el Hospital General de México*, S.S. de 1975-1992. Tesis de Posgrado, UNAM, 1993.

El concepto de Inmunovigilancia, sugería que un papel destacado de la inmunidad mediada por las células T, es el de eliminar las células tumorales a medida que surgen, y que ello ocurre debido a que son reconocidas como extrañas (Fig.8). La frecuencia de aparición de los tumores malignos, que es máxima en la niñez y en senectud, épocas en las cuales el sistema inmunitario no alcanza su máximo funcionamiento.

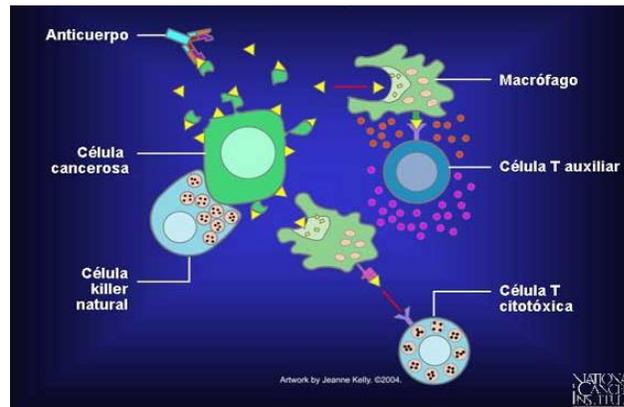


Fig.8 Inmunidad y Cáncer. Fuente National Cancer Institute.

Plenamente relacionada con el concepto de inmunovigilancia está la hipótesis de que las células malignas expresan nuevos antígenos (antígenos tumorales). El fenómeno por el cual la tumoración con capacidad inmunogénica elude la respuesta inmunitaria se denomina escape inmunológico (Fig.9).

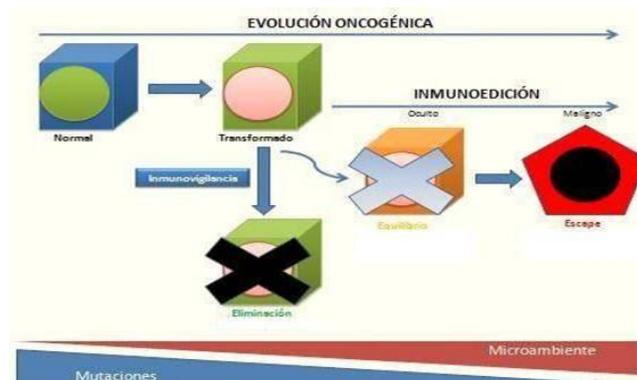


Fig.9 Inmunovigilancia tumoral. Fuente RCOE v.7 n.6 Madrid nov.-dic. 2002.



Algunos de estos factores que favorecen el escape inmunológico son:

- a) Modulación antigénica: Los antígenos de superficie en presencia de anticuerpos son modulados y eliminados dificultando el reconocimiento de la célula como tumoral.
- b) Factores bloqueantes: Consisten en antígenos solubles circulantes que bloquean los receptores de las células T.
- c) Tolerancia previa a los antígenos tumorales.

El síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA) predispone a personas relativamente jóvenes a varios procesos malignos orales y extraorales.

El carcinoma epidermoide está entre las diversas lesiones malignas que se presentan a una edad mucho más joven de lo normal para esta entidad y en ausencia de los factores asociados usuales.²²

2.2 Factores de Riesgo Exógenos

Factores Ambientales:

Las personas de piel clara que no suelen broncearse y que están sometidas a una exposición ocupacional o recreativa prolongada a la luz solar directa corren mayor riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide del labio inferior. La radiación actínica, (Fig.10) sobre todo en a longitud de onda de los ultravioletas B (290-320 nm), pueden provocar queilitis exfoliativa o queratosis solar, sobre todo del labio superior. Ambos procesos son cancerizables en alto grado.²³

²² Spadari F, Bruno E, Salvato A. (*Oral cavity diseases in HIV and AIDS infections. Clinical, preventive and therapeutic aspects*). Minerva Med.1997 Nov; 88(11): pp. 441-57.

²³ Moreno L.A. Cerero R, Arriola P Esparza G, Brezmes A. *Incidencia del cáncer orofaríngeo en la comunidad autónoma de Madrid*.Arch Odontostom 1996; 12: pp. 43-9.

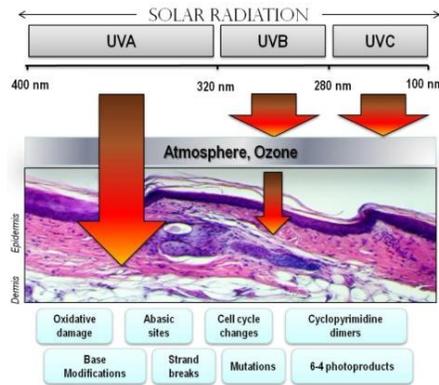


Fig.10 Espectro electromagnético de radiación y biológicas efectos visibles y UV en la piel. Fuente <http://www.nci.nih.gov>.

Siendo un componente del espectro electromagnético, los fotones UV caen entre las longitudes de onda de la luz visible y radiación gamma. La energía UV se puede subdividir en UV-A componentes, -B-C y basado en las propiedades físicas electro, con fotones UV-C que tienen las longitudes de onda más cortas (100-280 nm) y la más alta energía, rayos UV-A que tiene la más larga (315-400 nm), pero menos fotones energéticos y UV-B que en el medio. Cada componente de la radiación UV puede ejercer una variedad de efectos sobre células, tejidos y moléculas.²⁴

La radiación ionizante puede provocar alteraciones en la cavidad oral de carácter degenerativo como el “nódulo residual de las radiaciones” que puede ser asiento de un cáncer oral. La exposición de luz UV a largo plazo de la epidermis se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de cánceres de piel. La radiación UV no solo induce daño en el ADN en las células epidérmicas, sino que también interfiere con la homeostasis de la piel.²⁵

La radiación ultravioleta (UV) se clasifica como un carcinógeno completo, ya que es a la vez un mutágeno y un agente que daña no específica y tiene propiedades tanto de un iniciador de tumor y un promotor de tumores. De la abundancia del medio ambiente, la radiación UV es el factor de riesgo modificable más importante para el carcinoma epidermoide.

²⁴D'Orazio J, Jarrett S, *UV Radiation and the Skin*, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, pp. 12222-12248.

²⁵ <http://www.nci.nih.gov>.

La radiación ultravioleta es la causa principal del cáncer de piel. Dicha radiación se divide en: a) rayos ultravioleta tipo A, cuya longitud de onda es de 320 a 400 nm, que a su vez se subdividen en rayos UVA AI y AII, b) rayos ultravioleta tipo B, que tienen una longitud de onda entre 290 y 320 nm, y c) rayos ultravioleta tipo C, con longitud de onda entre 100 y 280 nm.²⁶

La radiación ultravioleta tipo A produce cambios irreversibles en la piel y daña directamente al ADN. Desde el punto de vista clínico, produce carcinomas basocelulares, epidermoides o melanomas. La radiación ultravioleta tipo B ocasiona quemaduras solares, bronceado y cáncer de piel. Estos rayos liberan grandes cantidades de energía en la piel que dañan el ADN, impiden la autorreparación y producen queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, queratoacantomas y cáncer de piel en cualquiera de sus expresiones.

La radiación ultravioleta tipo C no alcanza la superficie terrestre, pues sus rayos se filtran por la capa de ozono y la humedad atmosférica.²⁷ La ubicación geográfica es otro factor de riesgo para carcinoma epidermoide. El estado de Morelos se ubica en la parte central de México (paralelos 18° 22' 5" y 19° 07' 10" latitud Norte y 93° 37' 08" de longitud respecto del meridiano de Greenwich), donde la radiación tiene entre 425 y 450 nm de longitud de onda (Fig.11).

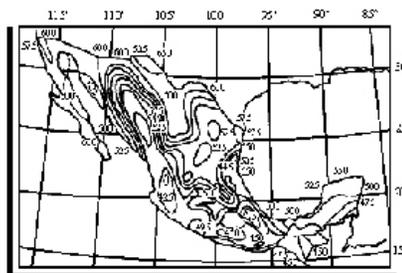


Fig.11 Radiación solar en la República Mexicana. Fuente Dermatología Rev Méx 2007; 51(4):149-53.

²⁶ Freedberg IM, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's: *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999; pp. 1555-98.

²⁷ Freedberg IM, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's: *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 1999; pp. 823-914.



Los factores de riesgo ambientales para cáncer de piel incluyen: disminución de la capa de ozono y exposición a los rayos X, rayos g, cobalto, arsénico o a los hidrocarburos aromáticos (carbón, petróleo y gas natural). El cáncer cutáneo por hidrocarburos fue el primero identificado como consecuencia del contacto con una sustancia química.²⁸

Factores de Riesgo Químicos:

- Tabaco

La relación entre el tabaco y carcinoma epidermoide, está firmemente establecida. El consumo habitual en sus diversas formas, principalmente cigarrillos, puros, tabaco en pipa, rapé tabaco de mascar, es el factor más importante asociado con la transformación de las células epiteliales normales de la mucosa en carcinoma epidermoide. Un fumador de 20 cigarrillos tiene un riesgo 6 veces mayor que un no fumador. Así mismo, el riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario se eleva del 6% en los no fumadores al 40% en los que continúan fumando. El cese en el consumo de tabaco disminuye drásticamente el riesgo de padecer cáncer, aunque tienen que transcurrir al menos 10 años desde el cese de este hábito para que la disminución sea apreciable. La forma de consumir el tabaco también es importante en relación con la localización de la lesión. De este modo el fumar con la candela para adentro es responsable de la aparición de carcinoma epidermoides palatinos.

²⁸Sociedad Argentina de Dermatología. *Consenso sobre Carcinoma Basocelular. Carcinoma Espinocelular. Guía de recomendaciones*, 2005; pp: 19-38.



Se ha señalado que el riesgo de padecer carcinoma epidermoide oral es superior en los fumadores de cigarrillos de puros que en los de pipa y cigarrillos.²⁹ En cuanto a la dosis el efecto del tabaco es dosis-dependiente en relación y a la cantidad fumada.³⁰⁻³¹

Los productos de combustión del tabaco son los implicados en el humo de tabaco inhalado. Entre los principales componentes del tabaco se encuentran: N-nitrosamina, N-nitrosornicotina y 4(Metilnitrosamina)-1-(3-Piridil)-1 Butanona. Se han aislado nitrosaminas específicas del tabaco en productos tabáquicos sin humo (para masticar). Algunas de estas sustancias, tales como la N- nitrosornicotina y la 4-metilnitrosamino-1-3-piridil-1-butanona, se encuentran con niveles muy elevados (Fig.12). Dichos componentes son los elementos más importantes en la génesis de procesos premalignos y malignos en la cavidad bucal. La concentración de estos ingredientes depende del curado, añejamiento y principalmente de la fermentación del tabaco.³²

CONCENTRACIONES DE ALGUNOS AGENTES ACTIVOS EN EL HUMO DE LA CORRIENTE PRINCIPAL DEL CIGARRILLO SIN FILTRO	
Constituyente del humo	Concentración/cigarrillo
Material particulado total	15-40 mg
Monóxido de carbono	10-23 mg
Nicotina	1.0-23 mg
Acetaldehído	0.5-1.2 mg
Cianuro de hidrógeno	110-300 mg
Benceno	20-50 mg
N' nitrosornicotina	200-300 mg
N' nitrosopirrolidina	0-110 mg
Cloruro de vinilo	1.3-16 mg
Benzo(a)pirina	20-40 mg
4 aminobifenil	2.4-4.6 mg

Fig.12 Componentes de un cigarrillo. Fuente Schwartz J, Baker V, Larios E, Desai D, Amin S. Inhibition of experimental tobacco carcinogen induced head and neck carcinogenesis. *Oral Oncology* 2004; 40: pp. 611-23.

²⁹ De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Fierro L. *Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx and larynx*, *Cáncer* 2009; 70-3: pp. 679-82.

³⁰ Rhoatgi N, Kaur J, Srivastava A, Ralhan R. *Smokesless tobacco (khaini) extracts modulate gene expression in epithelial cell culture from an oral hyperplasia*. *Oral Oncol* 2005; 41: pp. 806-820.

³¹ Warnakularuiya K.A.A.S, Ralhan R. *Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco a review*. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: pp. 63-77.

³² Boyle P. *Cáncer, cigarette smoking and premature death in Europe: A review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting* [serial on line] 1996 May [citado en 2010 Sep]; 1(1): [24 screens]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Tabaquismo_y_cáncer_bucal Rev Med UV, Enero-Junio 2010.



Además, el papel del cigarrillo está compuesto de celulosa y bisulfito de potasio, los cuales también son cancerígenos.³³⁻³⁴

Estudios realizados por Squier y colaboradores, cuyo objetivo fue determinar si el mentol influye en la penetración de los carcinógenos del tabaco, indican que existe un incremento en la posibilidad de desarrollar un padecimiento carcinogénico en los usuarios de tabaco con sabor a mentol.³⁵

- Alcohol

El consumo excesivo de cualquier tipo de alcohol juega un papel muy importante en la carcinogénesis oral, dependiendo de la dosis consumida y jugando un papel independiente. En principio existe un acuerdo unánime en la observación que el consumo de alcohol estaría más relacionado con la localización de los CEC en las zonas más posteriores de la cavidad bucal, y existiría un mayor riesgo relativo en los consumidores de alcohol en el emplazamiento de cáncer en el piso de boca que en la lengua.

Alrededor del 80 al 85% de los pacientes con cáncer bucal tienen una importante historia de alcohol-tabaco. Kalson y Keller plantean que los fumadores y los alcohólicos tienen 3 veces más probabilidades de padecer cáncer bucal que los que no son adictos a estos hábitos, demostrándolo en un estudio que, de 543 casos con carcinomas epidermoides, sólo 3% no practicaba el hábito de fumar.³⁶

³³ Schulz M, Reichart PA, Ramseier CA, Bornstein MM. *Smokeless tobacco: a new risk factor for oral health: A review Schweiz Monatsschr Zahnmed.*2009; 119(11): pp. 1095-109.

³⁴ Patricia Pérez Ríos Ma, Pérez Carrillo E, Becerril Ramírez A y Ocampo Ocampo A. *Importancia de la Prevención y Detección de las lesiones bucales por uso de tabaco.* Serv de Estomatología de la Unidad de Dermatología Hospital general de México 2003.

³⁵ Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos / Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial/Institutos Nacionales de la Salud. *La Salud Oral en los Estados Unidos: Informe del Cirujano General Resumen Ejecutivo.* Rockville: MD; 2000.

³⁶ Zappacosta B y cols. *Inhibition of salivary enzymes by cigarette smoke and the protective role of glutathione.* Hum Exp Toxicol 2002; 21(1): pp. 7-11.



El etanol puro, por sí mismo, no es una sustancia carcinogénica, sin embargo, se asocia a sustancias carcinógenas que actúan como desencadenantes de la acción tóxica del alcohol. Así, el alcohol ejercería un efecto cáustico aumentando la permeabilidad de la mucosa oral y permitiendo el paso de otros carcinógenos como el tabaco.

Se ha investigado la asociación entre el cáncer oral y el uso de enjuagues orales con alto contenido en alcohol basándose en la hipótesis de que la permanencia del alcohol en contacto con la mucosa oral durante un mayor tiempo que al ingerir una bebida alcohólica podría hacer pensar en un posible efecto nocivo a partir de un mecanismo local. Sin embargo, no se ha podido confirmar una relación causal entre el uso de colutorios y el desarrollo de cáncer oral, pero, por otro lado, no se justificaría el empleo de alcohol en los colutorios orales.³⁷

Es importante señalar que el actual incremento en el número de casos de carcinoma epidermoide oral en los países occidentales puede deberse al aumento en el consumo de alcohol. Los sujetos fumadores y no bebedores tienen de 2 a 4 veces menos riesgo de padecer carcinoma epidermoide comparado con aquellos que son fumadores y bebedores.

El riesgo entre los fumadores que además eran fuertemente bebedores es de 6 a 15 veces mayor que los que eran abstemios.³⁸⁻³⁹ (Fig.13)

³⁷ Carretero Peláez MA, Esparza Gómez GC, Figuero Ruiz E, Cerero Lapiedra R. *Alcohol-containing mouthwashes and oral cancer. Critical analysis of literature.* Med Oral. 2004 Mar-Apr; 9(2):120-3, 16-20.

³⁸ Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Domínguez-Rojas V. *Risk of oral cancer associates with tobacco smog, alcohol consumption and oral hygiene: A case-control study in Madrid, Spain.* Oral Oncol 2000; 36: 170-4.

³⁹ Figuero-Ruiz E, Carretero-Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza Gómez G, Moreno-López LA, *Efectos del alcohol etílico en la cavidad oral: relación con el cáncer oral.* Med Oral. Med Oral 2004; 9: 14-23.

La combinación de alcohol-tabaco tiene un efecto multiplicativo para el cáncer orofaríngeo y está fuertemente asociado al carcinoma de piso de boca y de la lengua. Se ha señalado que la acción carcinógena del alcohol es apreciable a partir de un consumo diario superior a 45 ml. La utilización mantenida de colutorios orales con alcohol y otras sustancias potencialmente carcinogénicas como los emolientes y colorantes, se ha implicado en la carcinogénesis oral.

No obstante, aunque todavía no se ha establecido una relación verdadera causa-efecto, estos productos deben emplearse con precaución y con sus indicaciones terapéuticas precisas.⁴⁰

Las personas que consumen alcohol suelen cursar con déficit de vitamina B por mala absorción y malnutrición habitual en los alcohólicos, lo que hace a la mucosa oral más susceptible a la agresión. El alcohol induce la activación enzimática mediada por el citocromo P450, que puede afectar a la activación metabólica de ciertos carcinógenos. De igual manera, el daño hepático provocado por el alcohol puede reducir la detoxificación de carcinógenos y así aumentar la exposición celular a ellos.

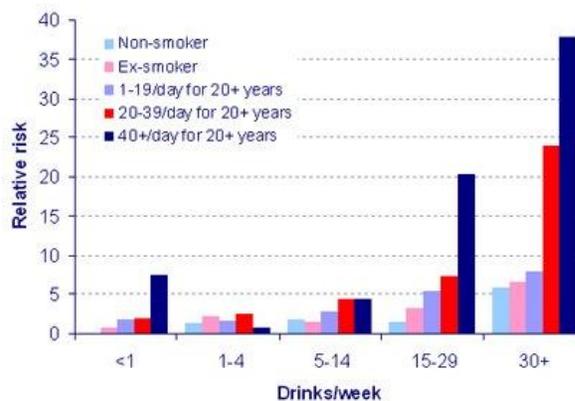


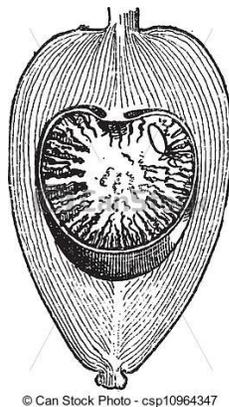
Fig.13 Riesgo relativo de carcinoma epidermoide en hombres por el consumo de alcohol/tabaco con medidas estadounidenses. Fuente <http://www.nci.nih.gov>.

⁴⁰ Carretero Peláez M.A, Esparza Gómez G.C, Figuero Ruiz E, Cereco Lapiedra R. *Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. Análisis crítico de la literatura.* Med Oral 2004; 9: pp. 116-23.

- Factores Nutricionales

Los pacientes con anemia crónica por deficiencia de hierro, como los que tienen el Síndrome de Plummer-Vinson, desarrollan una atrofia de la mucosa gastrointestinal, incluida la de la cavidad oral, y tienen una susceptibilidad más alta a carcinomas epidermoides orales. Es importante el efecto de la dieta en la etiología del carcinoma epidermoide, se ha demostrado un mayor riesgo en personas que consumen ciertas gramíneas o nuez de areca (Fig.14), o tienen una dieta con alto contenido en grasas. Los estados de desnutrición favorecen la oncogénesis bucal y las complicaciones postoperatorias.⁴¹⁻⁴² Se ha sugerido que una dieta pobre en vitamina A y/o vitamina C se asocia a un riesgo mayor para el carcinoma epidermoide. Los cromatos, el arsénico y el zinc parecen tener efectos carcinogénicos, mientras que el selenio, el cobre y el níquel parecen tener efectos protectores.

El 10-15% de los carcinomas epidermoides orales se deben a este factor.⁴³



© Can Stock Photo - csp10964347

Fig.14 Nuez de areca. Fuente Tropicos.org. Missouri Botanical Garden.

⁴¹ Levi F, Pasche C, Lucchine F, Bosseti C, La Vecchia C, *Processed meat and the risk of selected digestive tract and laryngeal neoplasm in Switzerland*. Ann Oncol 2004; 15: pp. 346-9.

⁴² De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. *Diet and risk of cancer of upper aerodigestive tract-II. Nutrients*. Oral Oncol 2010; 35: pp. 22-6.

⁴³ Petti S. *Lifestyle risk factors for oral cancer*. Oral Oncology 2009; 45: pp. 340-50.

Algunos nutrientes y hábitos alimenticios están asociados al desarrollo de muchas enfermedades como el cáncer oral.⁴⁴

1. Las grasas no muestran correspondencia con el cáncer oral, pero sí con el cáncer de intestino, páncreas e hígado (Fig.15).
2. Las frutas y verduras son ricas en micronutrientes y tienen un efecto antioxidante y protector frente al cáncer oral. Son varios los estudios en relación al licopeno, sustancia contenida en el tomate y liberada tras la cocción del mismo que actuaría como antioxidante.⁴⁵
3. El consumo excesivo de carnes rojas fritas o cocinadas con condimentos picantes favorece el desarrollo del cáncer oral, ya que desprenden sustancias carcinógenas como las aminas heterocíclicas.



Fig.15 Dieta rica en grasas predispone mayor riesgo a Carcinoma Epidermoide. Fuente <http://www.comunidad-tdah.com>.

⁴⁴ Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. *Diet and cancer*. Acta Biomed. 2006 Aug; 77(2): pp. 118-23.

⁴⁵ Van Breemen RB, Pajkovic N. *Multitargeted therapy of cancer by lycopene*. Cáncer Lett. 2008 Jun 26.



- Agentes Infecciosos

Se han sugerido varios tipos de infecciones como agentes etiológicos potenciales del carcinoma epidermoide, varios agentes como bacterias (sífilis) y hongos (candidiasis crónica), han sido considerados factores predisponentes para el carcinoma epidermoide.

En años recientes ha aumentado la atención hacia la posibilidad de que haya relación causal entre los virus y las diversas formas de cáncer en los seres humanos. La investigación acerca de los virus oncógenos humanos están avanzando, se han señalado diferentes virus, siendo el grupo más sospechoso el de los virus herpes. Se sabe que cuatro de estos causan enfermedades en humanos.⁴⁶

1. Virus Epstein-Barr (VEB)⁴⁷
2. Citomegalovirus (CMV)
3. Virus del Herpes simple (VHS)⁴⁸
4. Virus varicela zoster (VVZ)

Los productos precoces del gen del VPH, E6 y E7 se unen a las proteínas supresoras p53 y/o RB del gen en el queratinocito huésped, haciendo posible de ese modo un ciclo celular incontrolado. Otra posibilidad es que las oncoproteínas E6 y E7 del virus induzcan hiperexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R).

⁴⁶ Sumemersgill K F, Smith M E, Kirchner L H, Haugen H T, Turek P L. *p 53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cáncer*. Oral Surg Oral Med Oral athol Oral Radiol Endod 2012; 90: pp. 334-9.

⁴⁷ Gonzalez-Moles M.A, Galindo P, Gutierrez J, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Sanchez-Fernandez E. *Expression or the p53 protein in oral squamous cell carcinomas associates with Epstein-Barr virus*. Microb 200; 102: pp. 147-54.

⁴⁸ Yeudall W. A, Paterson I.C, Patel V, Prime S.S. *Presence of Human Papillomavirus Sequences in Tumour-derived Human Oral Keratinocytes Expressing Mutant p53*. Oral Oncol Eur J Cáncer 2009; 31B: pp. 136-43.



- Factores Ocupacionales

Se han descrito ciertos factores de riesgo ocupacionales en el desarrollo del carcinoma epidermoide oral, con mayor riesgo en los albañiles (cemento), en los trabajadores metalúrgicos (níquel), textiles (amianto, lana, y algodón), plomeros, baristas, de prensa gráfica o relacionados con el gas mostaza, ácido sulfúrico, manipuladores de material fosforescente para la fabricación de las esferas de los relojes y también en las clases sociales más desfavorecidas y en sujetos divorciados debido a problemas de malnutrición.⁴⁹

También se relaciona el carcinoma epidermoide de labio (sobre todo inferior) con la actividad al aire libre en relación con la exposición solar (labradores o pescadores).

- Factores Orales

Se ha relacionado al carcinoma epidermoide con la presencia de una higiene oral deficiente, prótesis mal ajustadas, y restauraciones o dientes con bordes afilados. Se ha observado un incremento significativo del riesgo de carcinoma epidermoide oral entre los pacientes con estado dental precario (Fig.16). La irritación crónica favorece la acción de los carcinógenos orales y por tanto implica un riesgo más alto de desarrollar cáncer en los estados dentales deficientes.

Se ha comprobado que una “condición dental pobre” con mala higiene oral y pérdida de dientes es un marcador de riesgo para el carcinoma epidermoide.⁵⁰

⁴⁹ Bascones A. SJM, Aguado A., Suárez J.M. *Cáncer y precáncer oral. Bases clínico-quirúrgicas y moleculares*. Ediciones Avances. 1ª Edición. 2012.

⁵⁰ Lodi G, Rimondini L, Zuppiroli A, Sardella A, Carrasi A. *Attitude Towards Smoking and Oral Cancer Prevention among Northern Italian Dentists*. *Oral Oncol* 2010; 33: pp. 100-4.

La triada perdida dentaria-alcohol-tabaco supone un potente marcador de riesgo para el carcinoma epidermoide oral.⁵¹



Fig.16 Un estado precario oral es un marcador de riesgo para CEC. Fuente Vol. 29. Núm.04. 15 Marzo 2002.

3. Prevalencia, Incidencia y Morbilidad.

El carcinoma oral de células escamosas (CEC), constituye un problema de gran importancia desde el punto de vista de su morbilidad a lo largo del mundo dada su capacidad potencial evolutiva clínica, que puede conducir en la mayoría de los casos a la muerte, sobre todo en los estadios avanzados. Sólo la disminución de la tasa de incidencia, controlando los agentes cancerígenos, la eliminación de las lesiones precursoras y un diagnóstico y tratamiento precoces, consigue incrementar la supervivencia de estos enfermos.⁵²El carcinoma epidermoide mantiene todavía un pronóstico general reservado, ya que la supervivencia media a los 5 años no supera el 50 %, manteniendo altas tasas de mortalidad y morbilidad.

⁵¹ Lockhart PB, Norris CM, Puliam C. Dental *Factors in the Genesis of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity*. *Oral Oncol* 2010; 34: pp. 133-9.

⁵² López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. *La situación del Cáncer en España*. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf>.



El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto van a ser los factores pronósticos más importantes y va a ser fundamental el papel de los odontólogos y estomatólogos tanto individualmente como formando parte de los comités oncológicos hospitalarios.⁵³

Según la localización, el tumor puede producir graves defectos estéticos, alteraciones funcionales en la deglución de líquidos, incontinencia de los fluidos orales y en suma, pobre calidad de vida. El porcentaje de supervivencia del carcinoma epidermoide en Europa de los casos diagnosticados entre 1995 y 1999 es, para el labio del 91%, la cavidad oral el 48,5% y para las glándulas salivales el 52%. Según la American Cancer Society (A.C.S.), en el año 2003 de los 28.900 casos diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, 7.400 casos murieron.⁵⁴

La alta tasa de mortalidad asociada al cáncer de cabeza y cuello ha despertado el interés de investigar las posibles variables pronósticas. Esto posibilita la valoración de la eficacia terapéutica y ayuda a planificar protocolos de tratamientos individuales. En este sentido, en un intento de pronosticar el curso clínico de estos pacientes, se han utilizado muchos parámetros. Se han propuesto la edad, el sexo, el estado nutricional, el estado inmunológico, la localización y tamaño del tumor, el estadio de la enfermedad, el estado de los ganglios linfáticos, sin que se haya logrado un acuerdo unánime sobre su utilidad. Con respecto a los factores pronósticos dependientes del tumor, como su localización, el estadio y patrón histológico, las conclusiones de los diferentes estudios son más unánimes. Así, se observa un mejor pronóstico en las lesiones de las regiones más anteriores de la cavidad oral que en las posteriores.

⁵³El Cáncer en México 2011; 1-5 (acceso 14-11-10).

⁵⁴ American Cancer Society (ACS): Information and Resources for Cáncer. 2012; 1-9 (fecha de acceso 23-11-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.org>.



De este modo la supervivencia para el carcinoma de labio llega hasta el 90%, frente al 30,8% en orofarínge, el 30% en el paladar y del 27% para el triángulo retromolar. Estos últimos tumores junto con los de la base de la lengua presentan el peor pronóstico.^{55-56—}

De los tumores del suelo de boca, los de localización anterior parecen tener un pronóstico más favorable que los de localización posterior.

El potencial metastásico también parece estar relacionado con la localización, de modo que los tumores de suelo de boca parecen tener un potencial metastásico superior al de los del reborde alveolar o encía.

3.1 Técnicas de Diagnóstico

Es muy importante señalar que la determinación del grado de displasia de una lesión, debe realizarse siempre en las zonas de la lesión que presentan cambios más severos y que la ausencia de displasia epitelial no implica carencia total de riesgo de transformación maligna en precáncer oral.

El diagnóstico de la presencia o ausencia de displasia epitelial y su graduación van a ser fundamentales e imprescindibles para la elección del tratamiento más adecuado y para establecer el pronóstico de cada lesión.

A toda lesión precancerosa es preciso eliminar o controlar todos aquellos factores de riesgo, tales como el tabaco, alcohol o traumatismos, que han provocado su aparición.

⁵⁵ Pentenero M, Gandolfo S, Carozzo M. *Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature.* Head and Neck 2005; 27:pp. 1080-91.

⁵⁶ O'Brien JC: *Head and neck I: Tumours.* SRPS 1988; 5: pp. 19-49



3.1.1. Diagnóstico precoz

La realización de una completa y detallada historia clínica es un apartado fundamental para el diagnóstico de los Carcinomas Epidermoides de la cavidad oral. Es importante analizar los antecedentes familiares y personales. Si se observa la tasa de supervivencia del CEC, esta es baja, se puede hablar que aproximadamente el 50% de los diagnosticados fallecen en los 5 primeros años.⁵⁷

Existe una relación inversamente proporcional entre el estadio en el momento del diagnóstico y la supervivencia, siendo la clasificación TNM uno de los indicadores más precisos cuando se pretende analizar la supervivencia prevista en estos pacientes.⁵⁸ Los pacientes pueden ignorar la presencia de la lesión, ya que es asintomática en sus periodos iniciales, si no se realizan controles de rutina la enfermedad seguirá avanzando.

Speight observo que más del 50% de la población mayor de 45 años no visita regularmente al estomatólogo.⁵⁹

Otras veces, el paciente es consciente de la lesión, pero se automedica o niega su existencia por temor a que le confirmen su sospecha. Solo un 35% de los pacientes consultan en un primer momento a su dentista y en el momento del diagnóstico 2/3 de los pacientes presentan metástasis a distancia. Los estomatólogos constituyen la primera línea de defensa en el diagnóstico precoz del Carcinoma Epidermoide Oral, deben tener una mínima formación en patología de la mucosa oral.

⁵⁷ Seoane J, Gonzalez-Reforma N, Aguado A, Romero M.A., Varela Centelles P.I. *Assesment of Dental Student's Accury for Oral Cáncer Screening*. J Dent Educ 2010; 61: pp. 437-9.

⁵⁸ Hays GL. *Co-carcinogénesis and Field Cancerization: Oral Lesions offer First Sings*. JADA 2009; 126: pp. 47-51.

⁵⁹ O'Sullivan E. *Improvin early Diagnosis of oral Cáncer*. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: pp. 115-8.



Si esto se complementa con campañas de educación a la población, encaminadas a lograr la autoexploración oral y a acudir a un dentista ante el menor signo de alarma, se habrá generado un cambio radical en el panorama del Carcinoma Epidermoide Oral en México. Según la Asociación Americana del Cáncer, se debe practicar una exploración para descartar la presencia de un cáncer oral en personas de 21 a 39 años, y anualmente para los pacientes de más de 40 años.

EXPLORACIÓN DE LA CAVIDAD ORAL

Se trata de una región anatómica de fácil acceso a la inspección visual convencional, será de gran ayuda el uso de un espejo así como el manejo de uno o dos depresores. Hay que conseguir una correcta inspección de:

- La localización, movilidad, simetría y presencia o no de tumoraciones de la piel y la mucosa de los labios.
- La disposición, movilidad y función de la mandíbula y de la articulación temporomandibular.
- La forma y movilidad de la lengua, así como su superficie, consistencia y función verbal.
- El estado de la mucosa de la cavidad oral y de la cara interna de las mejillas, examinando su coloración, estado de humedad, presencia de exudados, úlceras o tumoraciones y alteraciones de la sensibilidad.
- El estado de los surcos gingivolabiales superior e inferior, piso de boca y carúnculas salivares u otros orificios de drenaje de los conductos excretores de las diferentes glándulas salivares.
- El estado del velo del paladar, óseo y blando, sus deformidades y asimetrías.

La inspección microscópica de las tumoraciones de la cavidad oral también es interesante, cuando se trata de lesiones todavía pequeñas, de modo que su observación a mayor aumento nos permita orientarnos sobre cuál puede ser su posible etiología tumoral.

Palpación:

Todas las lesiones sospechosas de la lengua y de la cavidad oral deben palparse siempre.

La palpación puede ser uni o bimanual, puede realizarse con uno o con más dedos, siendo aconsejable el empleo de guantes. Hay que observar la existencia de induraciones, infiltraciones y ulceraciones.

Es muy importante valorar mediante la palpación el tamaño aproximado de estas lesiones, su superficie ulcerada o protuyente, y la intensidad del dolor que se provoca a la presión.

La maniobra debe realizarse lentamente, con suavidad y delicadeza (Fig.17).

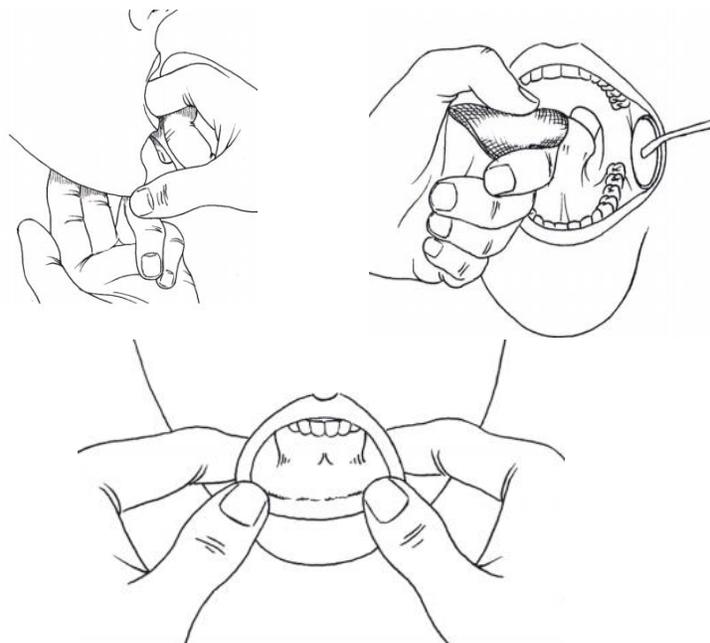


Fig.17 Inspección visual y palpación. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap>.

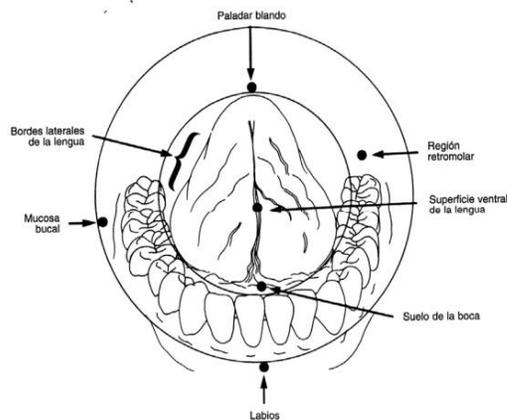


Fig.18 Puntos de riesgo que necesita exploración clínica cuidadosa. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap>.

Inspeccionar y palpar de manera secuencial todos los tejidos blandos (cara ventral, dorsal y laterales de la lengua, piso de la boca, mucosa yugal (de los carrillos) de los conductos salivales y paladar. (Fig.18)

Inspección de las lesiones:

- Evaluar las características específicas de cada lesión (tamaño, color, textura, y contornos).
- Poner atención especial en lesiones eritematosas o blancas, ulceraciones y/o lesiones induradas.

Por otra parte, también es perceptiva la palpación de todos los ganglios linfáticos de la cabeza y cuello. (Fig.19)

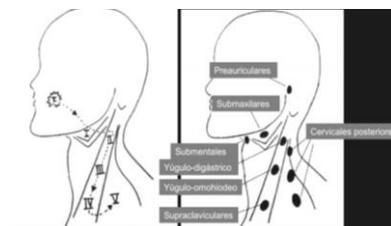


Fig.19 Ganglios Linfáticos de cabeza y cuello. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap>.

La Canadian Task Force on Preventive Health Cares, recomienda el tamizaje en forma anual en los pacientes con riesgo alto.⁶⁰

- EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

El estudio radiológico mediante TAC y RMN, con o sin contraste, se considera imprescindible para evaluar la infiltración en profundidad del tumor, incluida la posible invasión de la mandíbula, maxilar, músculos intrínsecos de la lengua o paladar duro(Fig.20).Así mismo, el TAC y la RMN nos permitirá valorar la extensión extranodal de las metástasis cervicales, que puedan infiltrar la vena yugular interna, las arterias carótidas, los pares craneales IX, X y XI o los nervios simpáticos cervicales, así como los músculos latero y prevertebrales o la columna vertebral. La ultrasonografía también se debe emplear para valorar la posible infiltración del eje carotídeo por las metástasis ganglionares cervicales. Recientemente se está empleando la tomografía mediante emisión de positrones (PET) para la detección del tumor primario y de sus recurrencias locales o regionales, y para la valoración de la respuesta a la radioterapia o la quimioterapia. La PET utiliza un análogo de la glucosa radioactiva, como es el 2 (F-18) fluoro-2deoxi-D-glucosa, que determina imágenes funcionales de la forma de glucosa y de fosforilación. Esta sustancia radioactiva se fija en altas concentraciones en ciertos tumores malignos pero no lo hace en los tejidos normales.

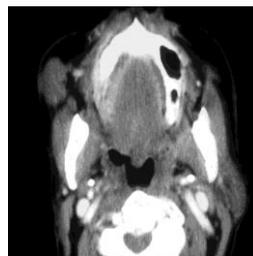


Fig.20 Utilidad de la PET-TAC en la planificación radioterápica en Carcinoma Epidermoide Oral. Fuente Rev Esp Med Nucl. 2010; 29(4):pp.157–164.

⁶⁰ Epstein Joel, 2008.



Se ha comprobado que la PET tiene un sensibilidad equivalente con el TAC más RMN (87% versus 88%), y una especificidad superior (80% versus 50%), en detección de los carcinomas epidermoides primarios o de las recurrencias. En la localización de la metástasis a distancia tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 94%. Se ha utilizado la radioinmunoescintigrafía (RIS) que es otra técnica que también estudia la capacitación de isótopos radioactivos (Tc-99mE48) por los tejidos neoplásicos. Se recomienda en pacientes con riesgo de presentar Carcinoma Epidermoide (CEC) el estudio mediante la fluorescencia espectroscópica, se trata de una técnica no invasiva dado que se basa en la energía fotónica generada por una onda excitadora capaz de activar dentro de la célula unas moléculas llamadas fluoróforos (fenilalanina, lipofucsina, triptófano, etc.) que emitirán, a su vez, otra energía luminosa de distinta longitud de onda.⁶¹⁻⁶²

Sintomatología

Existen una serie de síntomas y signos fundamentales, que orientan hacia la existencia de un Carcinoma Epidermoide de la cavidad oral, habrá que contemplar la existencia o ausencia de:

1. Disfagia, o trastorno o dificultad para la deglución.
2. Odinofagia, o dolor a la deglución, u otro tipo de algías de la cavidad oral irradiadas al oído o el cuello.
3. Sensación de globo y de quemazón lingual.
4. Espujo hemorrágico u otras secreciones sanguinolentas.
5. Expectorcación purulenta y fiebre.
6. Halitosis característica o “fetor ex ore”.
7. Alteraciones de la secreción salivar.

⁶¹ Murillo Cortes J, Etayo Pérez A, Sebastián López C, Martino Gorbea R, Rodríguez-Cortel J.M. *Carcinoma interóseo primario originado en un quiste mandibular*. Med Oral 2010; pp. 7:370-4.

⁶² Gonzalez Lagunas J, Rodalo C, Raspall G, Bermejo B, Huguet P, Giralt J. *Tumores malignos de glándulas salivales menores. Estudio retrospectivo sobre 59 casos*. Med Oral 2009; 6: pp. 142-7.

8. Alteraciones del sentido del gusto.
9. Insuficiencia respiratoria a través de la cavidad oral.
Alteración del lenguaje.
10. Tumefacción o edema de la cabeza y del cuello, con afectación o no de los ganglios linfáticos de la boca, submaxilares y del ángulo y del ángulo de la mandíbula.
11. Trismo o dificultad para la apertura bucal.
12. Pérdida de peso y de apetito, que parece que está asociada significativamente con la existencia de un tumor de la cavidad oral.

En relación con estos signos y síntomas hay que determinar el momento de su aparición, el tiempo de evolución, su asociación o no con otros procesos, y su comportamiento hacia la progresión.

- QUIMIOPREVENCIÓN

La Quimiopreención, la terapia génica y la antiangiogénesis tratan de bloquear la evolución de los fenómenos carcinogénicos en las distintas etapas de progresión hacia la malignización. Las dos primeras tratan de mantener el ciclo biológico celular normal.

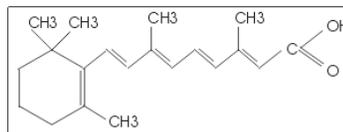


Fig. 21 Molécula de Ácido Retinoico. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome>.

Los dos fármacos más empleados en el tratamiento de las lesiones orales han sido la epigallocatequina-3-galato (EGG) y el ácido retinoico. (Fig.21) El primero, que es un principio activo del té verde, ha adquirido gran importancia por la multiplicidad de sus mecanismos de acción dado que posee propiedades antioxidantes, estabilizantes de la actividad del ADN y bloqueantes de los receptores celulares carcinogénicos y del ciclo celular en la fase temprana G1.



El EGCG induce un descenso de la proteína PRB, impidiendo la hiperfosforilización del complejo activo de ciclina D o E y la liberación de los factores de transcripción que permitirían progresar el ciclo celular de la fase temprana a la tardía de G1 y, de ahí, a la S92. En cuanto al ácido retinoico, éste parece que actúa frenando la acción de la proteína p53, aunque también posee conocidos fenómenos de toxicidad.

- Antiangiogénesis

En general, se han propuesto tres mecanismos antiangiogénicos:

- 1) Acción directa sobre las células tumorales de carácter angiogénico.
- 2) Desactivación de las moléculas angiogénicas que actúan sobre el endotelio o sobre la matriz extracelular.
- 3) La actuación directa sobre el órgano diana, es decir, las células endoteliales.

Propiedades antiangiogénicas se han demostrado en diversas moléculas tales como la protamina, el factor plaquetario 4, los sustitutos de la heparina, la fumagallina (macrólido fúngico), los análogos de la prolina, el interferón, etc.

Por último, la relación entre los esteroides y la vascularización tumoral ha sido estudiada en dos vertientes:

- 1) En cuanto a la acción antiangiogénica de los esteroides, se ha demostrado el efecto inhibitor de la angiogénesis.
- 2) En cuanto al empleo de antagonistas esteroideo, se han comprobado las propiedades antiangiogénicas de diversos antiestrógenos (clomifeno, tamoxifeno, nafoxidine) sobre tumores experimentales.



4. Características Fisiopatológicas del Cáncer Oral

El Carcinoma Epidermoide Oral (CEC) también llamado Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) tiene una serie de presentaciones clínicas diferentes. Las presentaciones tempranas más comunes del carcinoma epidermoide oral son las leucoplasias y las eritroplasias. Las lesiones más avanzadas aparecen en primer lugar como una úlcera indolora, una masa tumoral o una excrecencia verrucosa (papilar). El Carcinoma Epidermoide Oral se ha infiltrado profundamente en el tejido conjuntivo puede tener pocos cambios superficiales, pero aparece como un área indurada firme con pérdida de la movilidad del tejido. El CEC probablemente procede de las células progenitoras del epitelio oral.⁶³

La célula cancerosa es aquella que ha adquirido características que le confieren una ventaja selectiva de crecimiento sobre sus células vecinas. El trabajo de Fearon y Vogelstein, ha conducido a la identificación de sucesos genéticos discretos que ocurren en la progresión de cáncer. Hanahan y Weinberg demostraron que para el desarrollo del cáncer se necesita que se cumplan 6 pasos:

- 1) Adquisición de proliferación autónoma.
- 2) Inhibición de señales de crecimiento inhibitorias.
- 3) Evasión de la muerte celular programada.
- 4) Inmortalización.
- 5) Adquisición de una fuente de nutrientes sanguíneos (angiogénesis).
- 6) Adquisición de la habilidad de invadir tejidos adyacentes.

⁶³ Owens DM. Watt FM. *Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours.* Nature Rev Cáncer 2003; 3: pp. 444-51.



1) Adquisición de Proliferación autónoma:

Durante la maduración de las células epiteliales normales, la capa de células basales se replica de forma autónoma, y las células resultantes finalmente diferenciadas, migran a la superficie, se aplanan, se queratinizan y mueren. La renovación de la capa basal celular requiere de la señalización mitogénica por señales de crecimiento extracelulares, interacciones con la matriz celular y/o contactos intercelulares. Estas señales extracelulares son traducidas por receptores ligados a la membrana a través del citoplasma hasta el núcleo, lo que hace que las células pasen de un estado quiescente a una proliferación activa. Alteraciones cuantitativas o cualitativas en la expresión de las moléculas que traducen esas señales de crecimiento pueden activar vías proliferativas.

2) Inhibición de señales de crecimiento inhibitorias:

Aunque la estimulación constitutiva de proliferación celular a través de factores de crecimiento normales es necesaria para el desarrollo tumoral, es insuficiente para, y por sí misma, causar transformación oncogénica de células normales.⁶⁴

Otro paso importante relacionado en la tumorigénesis es la pérdida de señales anticrecimiento que mantienen las células progresando a través del ciclo celular autónomamente. Varias moléculas importantes para la inhibición celular de su progresión a través del ciclo celular han sido identificadas y también se han encontrado alteradas en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello.

⁶⁴ Hahn d, Weinberg A R. *The Hallmarks of Cáncer*. Cell 200; 100: pp. 57-70.

3) Evasión de la Muerte celular Programada (Apoptosis):

Se conoce por apoptosis el fenómeno de muerte celular programada. (Barry MA et Al., 1990; Cohen JJ 1993; Birchal M et Al., 1996). Este proceso es regulado fisiológicamente y las células que mueren por esta vía juegan un papel activo en su propia destrucción, mediante este proceso se impide la perpetuación de estirpes celulares con ADN severamente lesionado, en los que los otros eventos carcinogénicos sumatorios podrían conducir al fenotipo maligno. La apoptosis se caracteriza morfológicamente por la aparición de condensaciones nucleares y citoplasmáticas que concluyen en la formación de cuerpos apoptóticos, que se mantienen cerrados, conservando un gradiente osmótico (Fig.22).

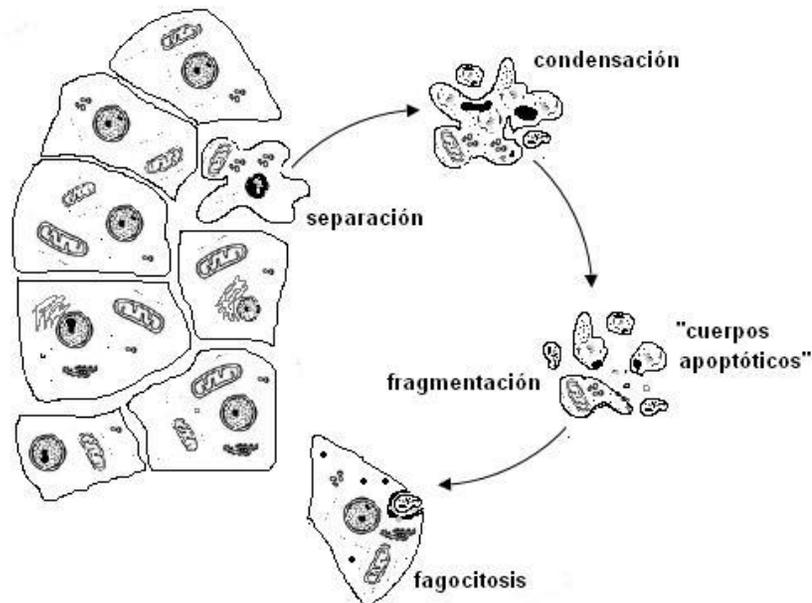


Fig.22 Apoptosis. Fuente <http://www.celldeath-apoptosis.org/openingframes.htm>.

4) Inmortalización:

Las células normales pueden replicarse en número finito de veces, después de las cuales se convierten en senescentes, entran en un estado de “crisis”, y por último mueren.⁶⁵ Las células tumorales, en contraste, adquieren la capacidad de eludir este proceso, lo cual les permite replicarse indefinidamente. Recientemente se ha investigado los mecanismos de inmortalización tumoral y se ha descubierto que los extremos finales de los cromosomas (telómeros) juegan un papel importante en la senescencia celular. (Fig.23)

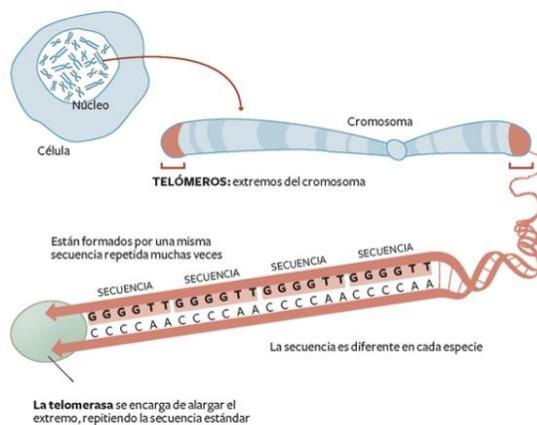


Fig.23 Estructura de un Telómero. Fuente Miguel Foronda, Luis E. Donate y María A. Blasco. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid.

Son regiones de ADN no codificante altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes celulares. Una vez que los telómeros, se han perdido, los finales cromosómicos no se protegen por más tiempo, y esto lleva a la fusión de cromosomas y anomalías cariotípicas que finalmente precipitan a la muerte celular.

⁶⁵ Hahn WC, Cunniff CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. *Creation of human tumour cells with defined genetic elements*. Nature 1999; 400: pp. 464-8.

Casi todas las células tumorales han adquirido uno u otro mecanismo para mantener su longitud telomérica. Se ha investigado la actividad de la telomerasa en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. El componente mayoritario de la telomerasa es proteína, polipéptido del cual precisa para funcionar correctamente, también incluye una molécula de ARN que contiene el molde nucleotídico necesario para construir las subunidades teloméricas.⁶⁶

5) Adquisición de una fuente de nutrientes sanguíneos (Angiogénesis):

El proceso de angiogénesis es en sí mismo un proceso de múltiples pasos que parece está regulado tanto por factores estimulatorios como por factores inhibitorios. (Fig.24) Pasos críticos para esta neovascularización incluyen la degradación de la matriz extracelular, proliferación endotelial celular, migración y acumulo de células en estructuras ordenadas mayores. Las moléculas que regulan la angiogénesis pueden afectar alguno de esos pasos. El complejo que interacciona tanto con los reguladores negativos como con los positivos del proceso angiogénético, determina el grado de formación de nuevos vasos dentro del tumor y en la periferia, de este modo, la densidad de microvasos dentro del tumor puede servir como marcador útil de la vascularidad del tumor.⁶⁷

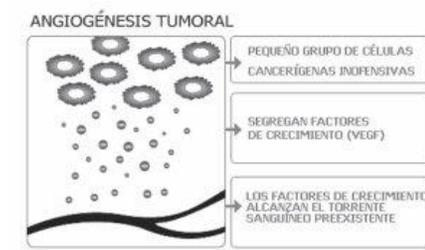


Fig.24 Angiogénesis. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

⁶⁶Greider, W. Carol. Blackburn, H. Elizabeth. *Telomeros, Telomerasa y Cáncer*. Investigación y Ciencia, abril 1996. pp. 20-26.

⁶⁷ Dray TG, Hardin NJ, Sufferman RA. *Angiogénesis and prognostic marker in early head and neck cáncer*. Ann Otol Rhinol Laryng 1995; 104: pp. 724-9.



6) Adquisición de la habilidad de invadir tejidos adyacentes:

La regulación de cada uno de estos pasos es compleja y requiere un balance de múltiples mediadores positivos y negativos. Las alteraciones adquiridas en la estructura y/o nivel de expresión de estas moléculas reguladoras juegan un papel esencial en el desarrollo de los cánceres orales. La fusión de los estudios epidemiológicos tradicionales y los nuevos métodos moleculares han originado una imagen clara de cómo la susceptibilidad genética heredada para sufrir daño en el ADN, combinada con carcinógenos ambientales pueden causar múltiples alteraciones moleculares necesarias para el desarrollo tumoral.⁶⁸⁻⁶⁹

4.1 Características Clínicas del Carcinoma Epidermoide Oral

Carcinoma Epidermoide de Labio Inferior

En casi todos los casos las lesiones van precedidas de periodos prolongados de queilitis actínica, seguidos por un intervalo de ulceración y formación de costras recidivantes. Finalmente la úlcera ya no cicatriza y desarrolla un borde arrollado, rodeado de tejido indurado. Los carcinomas de células escamosas del labio inferior suelen ser bien diferenciados y tardan en producir metástasis. Cuando no se han producido metástasis las lesiones son curables casi al 100%, las lesiones presentes durante largos períodos suelen metastatizar primero a los ganglios linfáticos submentonianos regionales y después a los ganglios digástrico y cervicales. El punto de partida del cáncer de labio puede ser una leucoplasia y cuando el tumor crece, invade piel y el músculo orbicular de los labios.

⁶⁸ Arbes S Jr, Olshan AF, Caplan DJ, Achoenbach VJ, Slade GD, Symons MJ. Factors contributing to the poorer survival of black Americans diagnosed with oral cancer (United States). *Cáncer Causes Control* 2009; 10: pp. 36-43.

⁶⁹ Rubright WC, Hoffman HT, Lych CG, et al. Risk factors of advanced-stage oral cavity cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 122: pp. 621-6.

Puede presentarse clínicamente de forma exofítica, ulcerado, infiltrante y verrucoso (Fig.25). Tiene preferencia por el labio inferior con mínima presencia en el labio superior (alrededor del 5%).⁷⁰ Se localiza especialmente en la parte intermedia, desde la línea media y la comisura, en ésta última es rara como tumor primario. La diseminación linfática suele ser tardía; 5-1% presentan adenopatías patológicas en el momento del diagnóstico.

Este grupo de enfermos generalmente son portadores de grandes tumores, que se localizan o invaden la comisura, son de alto grado histológico y/o infiltran la piel.⁷¹ El primer escalón ganglionar son los ganglios submentonianos y submaxilares, que posteriormente drenan a los ganglios de la yugular interna.

Del labio superior parten linfáticos que drenan a los ganglios pre y postauriculares e intraparotídeos. La diseminación a distancia es menor del 1% de los pacientes con afectación ganglionar.⁷²



Fig.25 Carcinoma Epidermoide del Labio inferior. Fuente Post traumatic squamous cell carcinoma of fast evolution. Case report. Aronés Nieto, Brenda; Dávalos Benites.

⁷⁰Hasson O. *Squamous cell carcinoma of the lower lip*. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66:pp. 1259- 62.

⁷¹ Rovirosa Casino A, Planas Toledano I, Ferre Jorge J, Oliva Diez J.M, Conill Llobet C, Arenas Prat M. *Braquiterapia en el cáncer d labio*. Med Oral Patol Oral Ci Bucal 2006; 11:pp. 137-43.

⁷² Stimson P, Schantz Louis B, Harrison, Arlene A, Forastiere E. Lip cancer. En: De VitaT, Hellman JRH, Rosenberg SA. *Cáncer. Principles &Practice of Oncology*. Philadelphia-NewYork: Lippincot Williams & Wilkins Inc., 1997. pp. 773-5.

Carcinoma Epidermoide de Lengua

Los carcinomas de lengua suelen manifestarse sobre lesiones precancerosas leucoplásicas o eritroplásicas. La mayoría de las lesiones se inician en un área circunscrita de epitelio. La lesión suele ser inicialmente plana y lisa con un color blanco rosado, en la que en numerosas ocasiones podemos encontrar un componente eritroplásico.⁷³



Fig.26 Carcinoma Epidermoide en borde lateral de la lengua. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. 2002.

Al evolucionar, aparecerá induración y el tumor crecerá en superficie y profundidad dando lugar a lesiones exofíticas o a úlceras profundas con márgenes indurados. Los enfermos portadores de un tumor incipiente de lengua móvil acusan irritación y dolor en lengua, cuando la lesión es más avanzada imposibilita una buena alimentación y se acompaña de dolor y otalgia refleja. Las lesiones tempranas de la superficie lateral de la lengua suelen estar localizadas en los tercios medio y posterior, comúnmente las lesiones aparecen inicialmente como áreas de leucoplasia que se ulceran pronto y desarrollan bordes elevados o arrollados, otras lesiones pueden aparecer como áreas focales de eritema o zonas nodulares(Fig.26).

⁷³Van der Waal. *Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management*. Oral Oncology 2009; 45:pp. 317-23.

Las lesiones avanzadas de todos los tipos clínicos se ulceran finalmente y producen una induración extensa del tejido circundante, llevando frecuentemente a inmovilidad de la lengua y alteración del habla.

El aspecto inicial de algunas lesiones suele imposibilitar su distinción clínica de úlceras traumáticas crónicas, precisándose una biopsia para determinar su verdadera naturaleza. La mayoría de las lesiones del borde lateral de la lengua son carcinomas orales de células escamosas (COCE) moderadamente indiferenciados, la metástasis se presenta por lo general tempranamente en el curso de la enfermedad y se extienden a los ganglios linfáticos submandibular y cervical profundo. El tratamiento de elección es la hemiglosectomía seguida de radioterapia.

Carcinoma de Piso de boca

El aspecto clínico de las lesiones tempranas o iniciales de piso de boca empieza por lo general como un área de eritroplasia o eritroplasia moteada que evoluciona gradualmente a una ulceración central de forma irregular. Cuando las lesiones avanzan, el área se convierte en nodular e indurada e invade los tejidos más profundos (Fig.27); en las lesiones avanzadas son frecuente la fijación de la lengua y la extensión sobre la encía. La mayoría de las lesiones de esta área son moderadamente diferenciadas y metastatizan relativamente al triangulo submandibular y a los ganglios linfáticos de la cadena yugular superior. Su tratamiento es quirúrgico e incluye a menudo los ganglios linfáticos adyacentes, seguido de radioterapia.



Fig.27 Carcinoma Epidermoide en Piso de boca.

Fuente Dermatología Peruana 2007, Vol. 17(3)

Carcinoma de paladar blando

Las lesiones son habitualmente eritroplásicas o incluyen una mezcla de áreas que semejan a placas rojas y blancas (Fig.28) la invasión suele producirse antes de ser visible la ulceración de su superficie.

La mayoría de las lesiones son moderadas o pobremente diferenciadas e invaden a menudo las estructuras más profundas y metastatizan los ganglios linfáticos cervicales y yugulares antes de que existan grandes lesiones ulcerativas o nodulares.



Fig.28 Carcinoma Epidermoide en paladar duro y blando. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Carcinoma Epidermoide de Encía/Cresta alveolar

Las lesiones suelen ser bien diferenciadas e invaden el hueso subyacente, a menudo por medio de la membrana periodontal cuando existen dientes, los signos de presentación comunes son la amplia movilidad y la pérdida pronta del diente en ausencia de enfermedad periodontal avanzada y alvéolos que ya no cicatrizan después de la extracción.

El carcinoma epidermoide de encía, dada la estrecha relación entre la mucosa y el periostio mandibular, invade tempranamente el hueso (Fig.29). La metástasis ganglionar dependerá de la localización tumoral.⁷⁴

En la mandíbula la metástasis suele afectar a los ganglios linfáticos submandibulares y cervical. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica; puede ser imprescindible la resección segmentaria cuando existe invasión del hueso.

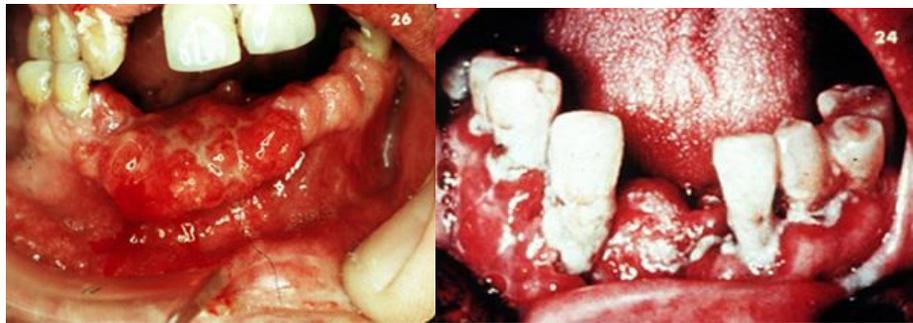


Fig.29 Carcinoma Epidermoide en encía. Fuente <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Carcinoma Epidermoide en Mucosa Oral

Las lesiones suelen presentarse en forma de úlceras situadas a lo largo de la línea oclusal y están asociadas con una induración periférica causada por la invasión relativamente rápida de las estructuras más profundas. La mayoría de las lesiones son moderadamente diferenciadas y metastatizan a los ganglios linfáticos submandibulares, el tratamiento consiste en extirpación quirúrgica y/o radioterapia.

El carcinoma epidermoide de mucosa, generalmente parte de lesiones preexistentes, como leucoplasias y eritroplasias. Es más frecuente en hombres y en edades más avanzadas. Su forma de presentación microscópica suele ser la forma verrucosa y exofítica.⁷⁵

⁷⁴ Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. *Management of gingivobuccal complex cancer*. Ann R Coll Surg Engl 2008, pp. 546-53.

⁷⁵ Silverman S Jr. *Mucosal lesions in older adults*. J Am Dent Assoc 2007; 138:pp. 41-46.



4.2 Tratamiento

Ante toda lesión precancerosa es preciso eliminar o controlar todos aquellos factores de riesgo, tales como el tabaco, alcohol y traumatismos, que han provocado su aparición y que probablemente desencadenarían su transformación maligna. Después se realizara un tratamiento individualizado que dependerá en esencia del resultado del estudio histopatológico de la lesión. El tratamiento del carcinoma epidermoide oral se basa en el control de la enfermedad local o tumor primario y de la enfermedad regional a nivel de los ganglios linfáticos cervicales. La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, juntas o por separado, pueden ser usadas con finalidad curativa o paliativa.⁷⁶

Cirugía

Las lesiones pequeñas pueden ser resecadas sin producir secuelas, también es apropiada la cirugía para tumores muy grandes o que invaden el hueso, debido a las bajas tasas de curación con radioterapia en estos casos. El manejo de las lesiones intermedias es más controvertido, ya que las tasas de supervivencia son similares con cirugía y radioterapia, por lo que la decisión se centra en la morbilidad y el resultado funcional de cada opción.⁷⁷

El tratamiento del cáncer precoz de labio, tiene un buen resultado con cirugía o radioterapia. La elección dependerá de la expectación funcional y cosmética que resulten de dicho tratamiento. En algunos casos una biopsia escisional podrá ser definitiva. En el caso de carcinoma de lengua como habíamos mencionado anteriormente, se prefiere tratamiento quirúrgico de las lesiones en estadio I que asientan en los dos tercios anteriores de la lengua, precisando de un estrecho seguimiento postoperatorio del paciente.

⁷⁶ Ogawa T, Matsuura K, Shiga K, Tateda M, Katagiri K, Kato K, Saijo S, Kobayashi T. *Surgical treatment is recommended for advanced oral squamous cell carcinoma*. J Exp Med 2011; 223:pp. 17-25.

⁷⁷ Varvares MA. *Management of oral cavity carcinoma*. M Med 2008; 105:pp. 244-9.



El tratamiento quirúrgico inicial consiste en la extirpación del tumor con 10 a 15 mm. de margen macroscópico, siendo importante el control del margen en profundidad.⁷⁸La obtención de unos márgenes tumorales libres de enfermedad mejora la supervivencia global. La reconstrucción lingual se suele realizar en el mismo acto quirúrgico con colgajos miocutáneos y colgajos libres antebraquiales.⁷⁹⁻⁸⁰

La escisión que se realiza en un tumor de menos de 2cm, suele ser muy eficaz, eliminando el tumor totalmente, y mejorando el pronóstico de supervivencia en comparación con tumores de mayor tamaño o que presenten metástasis. Las lesiones precoces de carcinoma epidermoide tienen un tratamiento efectivo, cumpliendo uno de los requisitos postulados por Wilson y Junger para poder realizar un screening.⁸¹

Las lesiones moderadas o avanzadas siguen protocolos consensuados de cirugía y radioterapia. Como tratamientos paliativos, para lesiones no extirpables, se usa la radioterapia con o sin quimioterapia.

Terapia Génica

El concepto básico de la terapia génica es que los genes normales pueden ser introducidos en los tejidos para tratar una enfermedad ocasionada por una alteración o déficit génico.

⁷⁸ Guibert M, David I, Vergez S, Rives M, Filleron T, Bonnet J, Delannes M. *Brachytherapy in lip carcinoma: Long-Term Results*. J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; epub ahead of print.

⁷⁹ Rovirosa A, Planas I, Ferre J, Oliva J.M, Conill C, Arenas M. *Braquiterapia en el cáncer de labio*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:pp. 137-43.

⁸⁰ Díaz Molina JP, Rodrigo JP, Llorente JP, Álvarez Marcos C, Moreno C, Suárez C. *Oncologic and functional results of surgical treatment for base of tongue carcinomas*. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010; 61:pp. 351-7.

⁸¹ Downer C M, Moles R D, Palmer S, Speight M P. *A systematic review of measures or effectiveness in screening for oral cancer and precancer*. Oral Oncol 2006; 42: pp. 551-60.



Farmacoterapia(Tabla.3)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Estadios Clínicos III y IV Resecable

Se recomienda el uso de cisplatino concomitante con radioterapia en pacientes operados y presencia de factores de riesgo para recaída.

Estadios Clínicos III y IV Irreseable

Se recomienda el uso de cisplatino concomitante con radioterapia como tratamiento radical en pacientes menores de 70 años, con estado funcional 0-1 ECOG, con etapa III y IV irreseable. No hay evidencia que recomiende el uso de quimioterapia de inducción con esquema basado en platino, en etapa III y IV irreseable.

Sólo se recomienda el uso de cetuximab con radioterapia en pacientes en los cuales haya contraindicación al uso del cisplatino concomitante

Enfermedad Recurrente Local Resecable

En los casos de recaída local resecable, se recomienda el rescate quirúrgico, al demostrar mayor supervivencia global (SG)

Enfermedad Recurrente Local Irreseable

En casos seleccionados, estado funcional 0-1, periodo libre de radioterapia mayor de 6 meses, sin comorbilidades; se podría recomendar la re-irradiación

Enfermedad Recurrente Irreseable o Metastásica

- En pacientes con enfermedad recurrente irreseable o metastásica con ECOG 0-1, se recomienda el uso de monodroga o quimioterapia de combinación con dos drogas.
- En pacientes con enfermedad recurrente irreseable o metastásica con ECOG 0-1, y edad menor de 65 años, se podría recomendar la adición de cetuximab a quimioterapia de combinación basada en cisplatino.

riesgo y beneficio del uso de quimioterapia paliativa, ya que en este subgrupo no hay impacto en supervivencia global.

- En pacientes con enfermedad recurrente irreseable o metastásica con ECOG 3, no se recomienda el uso de quimioterapia sistémica, solo mejores cuidados de soporte.
- En pacientes con recurrencia irreseable que progresen a esquema con platino, o tengan contraindicación para esquema con platino se recomienda uso de metotrexate ó gefitinib paliativo a dosis de 250mg día.
- Gefitinib, no se encuentra en cuadro básico. Dado que no hay mejoría en la supervivencia cuando se compara con metotrexate y tiene un mayor costo; no recomendamos su uso en nuestro medio.
- Se recomienda el uso de dexametasona mas ondasetron para el control de nausea asociada a quimioterapia
- Palonosetron se recomienda para esquemas con potencial alto de emesis tardia.



Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Toxicidades	Interacciones	Contraindicaciones
3012	5-fluorouracilo	1000mg/m ² infusión de 24 h por 4 días, cada 3 semanas. 6 ciclos.	Frasco liofilizado 250 mg Envase con 10 ampolletas de 10 ml	Bolo y/o infusión 4 días 6 ciclos.	Mucositis Diarrea Mielosupresión Síndrome mano pie Nausea Pigmentación de uñas.	Leucovorin: potencializa el efecto del fluorouracilo.	Insuficiencia hepática grave. Usar con precaución en paciente con disminución del filtrado glomerular.
4431	Carboplatino	AUC de 5	Sol inyectable liofilizado de 150mg Envase con 1 frasco ampula	Infusión de 30 minutos.	Mielosupresión Trombocitopenia Astenia, alopecia, náusea, vómito Nefrotoxicidad Ototoxicidad	Sinergismo con fluorouracilo.	Insuficiencia hepática grave.
3046	Cisplatino	75-100 mg/m ² cada 21 días (combinación 3 drogas) 6 ciclos. 100mgm ² día 1, 22 y 43 concomitante con radioterapia(RT) 40mg/m ² semanal combinado con RT	Sol inyectable. 10mg. Envase con 1 frasco ampula	Infusión de 1 a 2 hrs. 6 ciclos	Mielosupresión Nausea y vomito ototoxicidad Neuropatía Neurotoxicidad	Uso concomitante con furosemida, incrementa el riesgo de ototoxicidad.	Depuración de creatinina menor de 30 ml/min. Ajustar dosis con Depuración mayor de 30 y menor de 60 ml/min al 50 %. Neuropatía periférica grave.
5475	Cetuximab	400mg/m ² dosis de carga, seguido de 250mg/m ² semanal. 6 ciclos (combinado con quimioterapia) Misma dosis solo 7 semanas durante la radioterapia.	Solución inyectable de 100 mg Frasco ampula con 50 ml	Infusión inicial de 2hr, post infusión de 1hr aplicación semanal. 6 ciclos	Rash Anorexia Hipomagnesemia.	Sinergismo con Esquemas de platino,	Hipersensibilidad al fármaco
4241	Dexametasona	8 a 16 mg día IV	Sol inyectable 8mg. Envase con 1 frasco ampula	Bolo, premedicación 15 minutos previo a la quimioterapia	Hiper glucemia. Insomnio. Hipertensión	Sinergismo con antieméticos	Insuficiencia hepática Hiper glucemia grave. Hipertension descontrolada.
1759 Y 1760	Metotrexate	40mg/m ² semanal 6 ciclos.	Sol inyectable de 50mg y 500mg. Envase con 1 frasco ampula	Infusión de 30 minutos 6 ciclos.	Mucositis Mielosupresión Nausea	Leucovorin, contrarresta efecto	Insuficiencia hepática grave.
2195 y 5428	Ondansetron	8mg cada 8 hrs vía oral por 3 días 16 mg día IV 1 15 minutos antes de la quimio y a las 4 y 8 hrs de la aplicación de la quimioterapia.	Sol inyectable 8mg. Envase con 3 frascos ampula Tableta 8mg. Envase con 10 tabletas	Bolo, premedicación 15 minutos previo a la quimioterapia.	Estreñimiento cefalea Reacción de hipersensibilidad	Sinergismo con esteróide.	Insuficiencia hepática grave.
4437	Palonosetrón	Sol inyectable 0.25mg. 30 minutos previos al inicio de quimioterapia IV	Sol inyectable 0.25 mg. Envase con 1 frasco ampula de 5 ml	Bolo, sin diluir, administrar 30 minutos previos Al inicio de quimioterapia, en esquemas con cisplatino.	Estreñimiento Cefalea	Sinergismo con esteróide	Insuficiencia hepática grave.

Tabla.3 Farmacoterapia para pacientes con CEC. Fuente IMSS-323-10.



5. Mecanismos de Transducción de señales

Los sistemas de comunicación y señalización celular son determinantes fundamentales de la coordinación y las funciones de los distintos tipos celulares a través del control de la expresión génica y de la función de las proteínas. Estos sistemas son los que controlan donde y como se expresan los RNA, estos mecanismos de señalización celular controlan los cambios de localización, el tráfico de proteínas dentro de una célula, como se degradan, y las interacciones funcionales que establecen. Se estima que más del 20% de los genes del genoma humano codifican proteínas implicadas en transducción de señales.

Los sistemas de señalización son muy complejos, las vías de comunicación celular son sistemas en cascada con una serie de etapas secuenciales, en las que se distingue un proceso de detección de un mensajero por un receptor, seguida de un proceso de transducción o de transformación de esa señal extracelular en una intracelular. (Fig.30)

Además de los procesos de detección ,transformación y amplificación de la señal, tienen que existir sistemas de terminación, adaptación e integración que aseguren en todo momento su activación y desactivación controlada, así como su interconexión con el conjunto de señales que en cada momento recibe cada célula; cuando esos mecanismos de control sufren alguna alteración se producen situaciones patológicas⁸²; por esto esos sistemas pueden utilizarse también como diana de fármacos que modifiquen las funciones celulares o su comportamiento erróneo.

⁸² Hunter, T. *Signaling-2000 and beyond*. Cell, 2000, 100: pp. 113-27.

Los mensajeros pueden ser pequeñas sustancias químicas, péptidos o proteínas muy complejas.

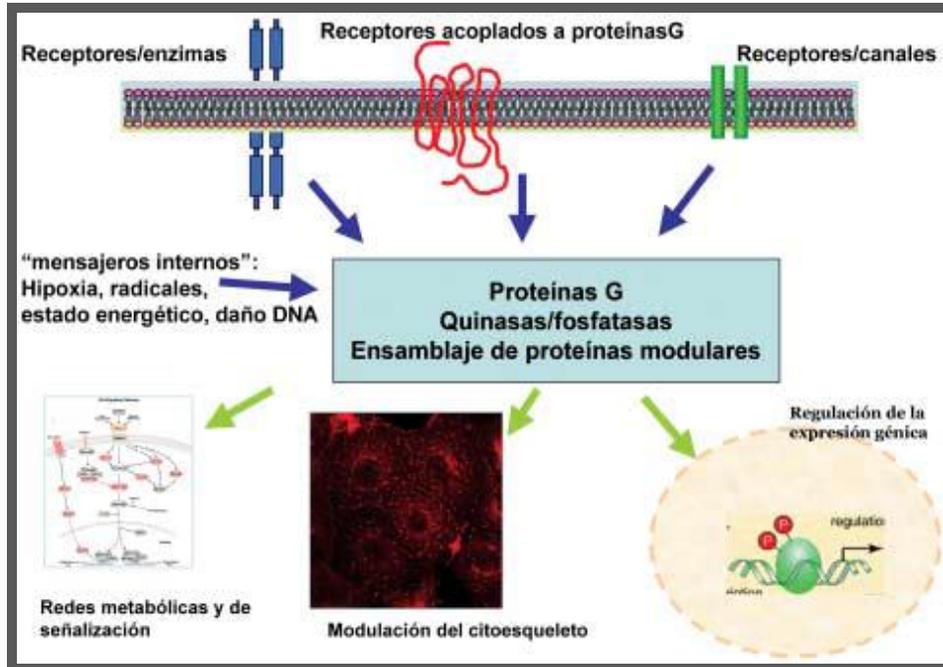


Fig.30 Principales estrategias de transmisión de señales a través de la membrana plasmática y de propagación intracelular. Fuente <http://www.slideshare.net/GustavoMurga>.

Los componentes del citoesqueleto actúan igualmente como receptores y como dianas en las vías de señalización celular, las funciones de la mayoría de las células también están influidas directamente por la adhesión celular y por la organización del citoesqueleto. Los receptores responsables de la adhesión celular, inician vías de señalización intracelular que regulan otros aspectos del comportamiento celular incluyendo la expresión génica.

Los factores de crecimiento inducen alteraciones en el citoesqueleto que causan el movimiento de la célula o cambio de forma, las integrinas sirven como receptores que activan vías de señalización intracelular, por lo que controlan la expresión génica y otros aspectos del comportamiento celular en respuesta a la adhesión celular.



5.1 Comunicación Celular

El primer punto importante cuando se aborda el estudio de la transducción señales es la comunicación celular, la cual es necesaria para regular y coordinar las distintas funciones fisiológicas. Las células se comunican por sustancias químicas llamadas mensajeros primarios, los cuales, de forma general, pueden agruparse en cuatro tipos principales:

- Neurotransmisores.- Moléculas de señalización utilizadas por el Sistema Nervioso para comunicar entre si sus distintas estructuras o comunicarse con los órganos periféricos.
- Hormonas.- Moléculas de señalización, formadas por las glándulas endocrinas que regulan la casi totalidad de las funciones fisiológicas ejercidas por los distintos órganos.
- Factores de Crecimiento.- Moléculas de señalización por lo general asociadas al control de la proliferación, diferenciación y la muerte celular.
- Citoquinas.- Moléculas de señalización implicadas en el control de la inmunidad del organismo frente a agentes extraños (virus, bacterias, parásitos) o propios (cáncer).

5.1.1. Tipos de Comunicación Intercelular

Basándose en la distancia que ha de recorrer el mensajero primario para ejercer su efecto en la célula diana, se han distinguido tres tipos generales de comunicación (Fig.31):

- Señalización endocrina.- Las señales (usualmente hormonas) deben de recorrer distancias considerables (hasta más de 1 m) para actuar sobre la célula diana y normalmente son transportadas por la sangre. Dada la dilución que sufre la hormona en el sistema sanguíneo necesita que las moléculas receptoras presenten una elevada afinidad por estas.
- Señalización paracrina.- Las señales liberadas por una célula afectan a células en su proximidad (menos de 1 μm).
- Señalización autocrina.- En este caso, la célula responde a sustancias liberadas por ella misma. La mayoría de los factores de crecimiento actúan de esta forma o de forma paracrina, para estimular el crecimiento y la proliferación celular. Las células tumorales en muchos casos producen factores de crecimiento que, de forma descontrolada, promueven el crecimiento de la masa tumoral.

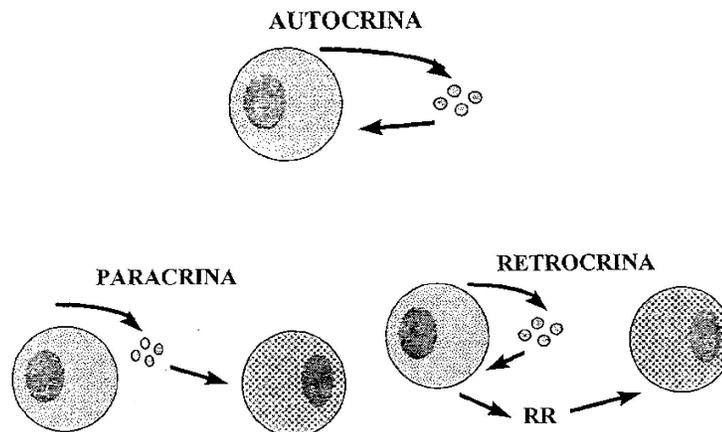


Fig.31 Tipos de señalización celular. Fuente: <http://www.slideshare.net/GustavoMurga>.

Además de estos tipos generales de comunicación, las células pueden recibir señales del medio extracelular por dos tipos más de mecanismos:

- Señalización Yuxtacrina o comunicación Célula-Célula (Fig.32). Son mecanismos bastante importantes de comunicación. En general, están mediados por proteínas de membrana plasmática de una célula que son reconocidas por proteínas receptoras de otra célula.

La interacción de la proteína ligando con la proteína receptora dispara ciertas vías de señalización en la célula diana.

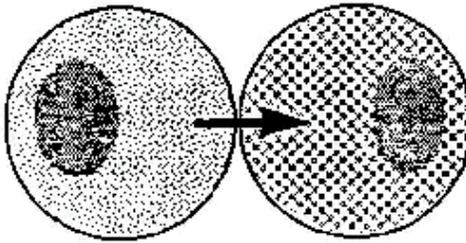


Fig.32 Señalización Yuxtacrina o Célula-Célula. Fuente: <http://www.slideshare.net/GustavoMurga>.

- Comunicación Célula-Matriz extracelular. Son de comunicación que permiten la adhesión de las células a las proteínas extracelulares de la matriz extracelular (fibronectina, laminina, colágenos, etc.).

5.2 Clasificación de Receptores

Hay receptores-canales que dejan pasar o no iones (como calcio, sodio o cloruro) a través de la membrana plasmática (a favor del gradiente electroquímico) dependiendo de la presencia de un mensajero en el exterior de la célula, y existe una familia de receptores-enzimas, proteínas en las que la presencia de un mensajero específico en el exterior celular modifica la actividad catalítica (tirosina quinasa, tirosina fosfatasa, serinatreonina quinasa, guanilato ciclasa, etc.) de otra zona de la proteína en la cara citoplasmática o interior de la célula, alterando las funciones de la misma.⁸³(Fig.33)

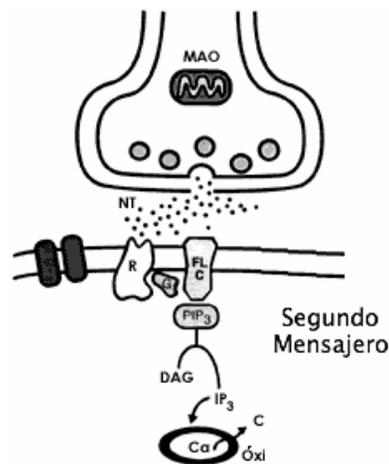


Fig.33 Los mecanismos de señalización celular están fuertemente regulados e interconectados entre sí. Fuente <http://www.slideshare.net/GustavoMurga>.

Los receptores de superficie celular pueden utilizar distintos mecanismos de transducción de señales, lo que permite distinguir por lo menos 3 grupos de los receptores:

1. Receptores asociados a un canal iónico.
2. Receptores con actividad enzimática.
3. Receptores asociados a proteína G.

⁸³ Schlessinger, J. *Cell signaling by receptor tyrosine kinases*. Cell, 2000, 103: pp. 211-25.

1. Receptores asociados a canales iónicos

Son proteínas transmembrana que se organizan en una estructura con forma de canal que cruza la membrana plasmática y permite el flujo de iones a través de ella. (Fig.34)

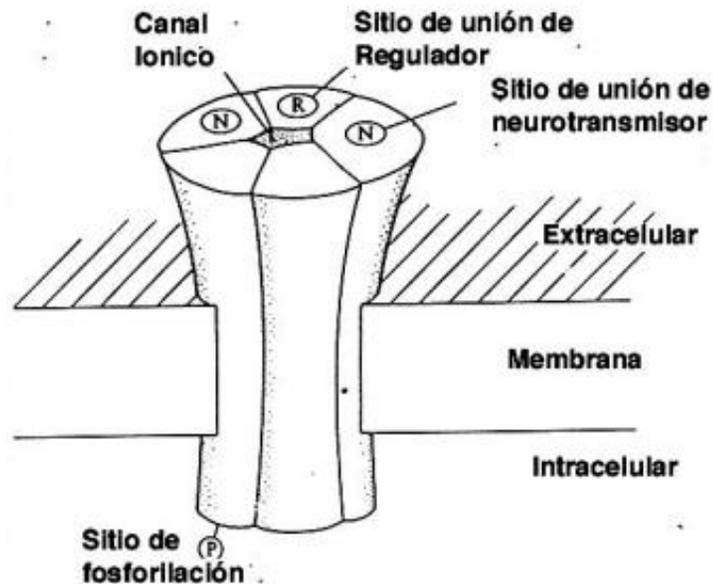


Fig.34 Receptores acoplados a canales de iones. Fuente Sitaramayya ,2009: Balada Ferran, Farmacología y Endocrinología del comportamiento. Edit. UOC.

Cuando la molécula se une al receptor este sufre un cambio conformacional que lo abre y permite la entrada de iones al citoplasma.

La transmisión de la señal es mediante la regulación de otros canales, modulan canales dependientes de voltaje (Ca^{2+}). Abren otros canales por ese cambio en el potencial de membrana.

2. Receptores con actividad enzimática

Son proteínas transmembrana que tienen actividad enzimática en su región citoplasmática, que se activa una vez que la señal extracelular se une al receptor.

Por lo general, corresponde a proteínas quinasas (enzimas que añaden un grupo fosfato que extraen del ATP a proteínas). (Fig.35)

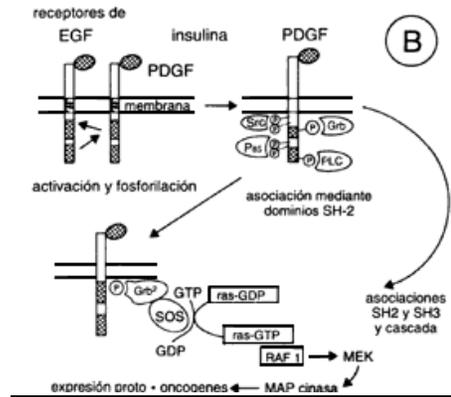


Fig.35 En este grupo se ubican receptores o factores de crecimiento. Fuente Sitaramayya ,2009: Balada Ferran, Farmacología y Endocrinología del comportamiento.Edit.UOC.

3. Receptores asociados a Proteína G

Son proteínas transmembrana que por su porción extracelular se ensamblan a la molécula señal lo que provoca que su región intracelular interactúa con una proteína GTPasa o proteína G. La proteína G activada, a su vez, regula la actividad de enzimas implicadas en la generación de segundos mensajeros. (Fig.36)

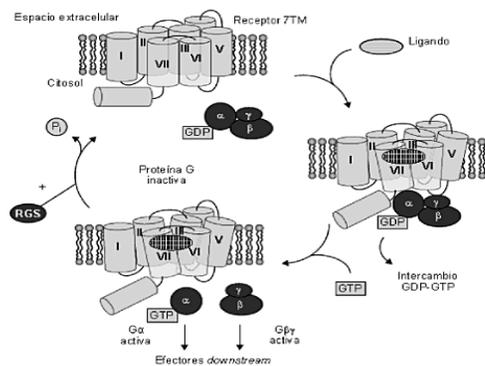


Fig.36 Ciclo de las proteínas G. Fuente Sitaramayya ,2009: Balada Ferran, Farmacología y Endocrinología del comportamiento. Edit. UOC.



Papel fundamental de las proteínas g como interruptores moleculares:

Estas proteínas pueden encontrarse en dos conformaciones especiales diferentes: una forma inactiva, cuando unen al nucleótido GDP , y otra forma activada capaz de unirse con otras proteínas celulares denominadas efectoras, cuando une GTP, pero esta activación es intrínsecamente transitoria, ya que esas proteínas son GTPasas.

Este proceso es transitorio, porque la proteína G hidroliza GTP a GDP y vuelve a su conformación basal, muchos otros procesos celulares utilizan otro tipo de proteínas G, monoméricas, como las familias de las proteínas Ras, Rap, Rac, Rho, Rab, ARF, etc, para controlar múltiples aspectos de proliferación, diferenciación, morfología o tráfico vesicular.⁸⁴

Todo el proceso de transducción y amplificación de señales culmina en una respuesta celular relacionada con el metabolismo, el desarrollo o la función que desempeña la célula blanca.

Algunas señales extracelulares pueden actuar a nivel genético regulando la expresión de algunos genes, de aquí la importancia del conocimiento sobre los mecanismos de señalización celular en Carcinoma Epidermoide Oral (CEC).

⁸⁴ Mc Cuddeen, C.R., et al. *G-protein signaling: back to the future*. Cell Mol Life Sci, 62: pp. 551-77.

4. Receptores con actividad de Tirosina-Quinasa (RTKs)

Los receptores con actividad tirosina quinasa pueden agruparse, dependiendo de su composición, en receptores monoméricos, que incluye receptores para varios factores de crecimiento (EGF, NGF, PDGF, etc.) o receptores multiméricos, cuyo paradigma es el receptor de insulina.

Independientemente de la composición del receptor, estas proteínas presentan los dominios típicos de receptores de membrana: extracelular, por donde se une el ligando, transmembrana, por donde permanece anclado a la membrana, y citosólico, donde reside la actividad tirosina quinasa. En este tipo de receptores, la unión del ligando al receptor provoca la dimerización de estos.

La proximidad física de ambas moléculas permite la activación de la actividad catalítica produciéndose la fosforilación cruzada de ambas en restos de tirosina; es decir, cada monómero del receptor activado es capaz de producir la fosforilación de algunos restos en la otra molécula, proceso que se conoce como autofosforilación (Fig.37).

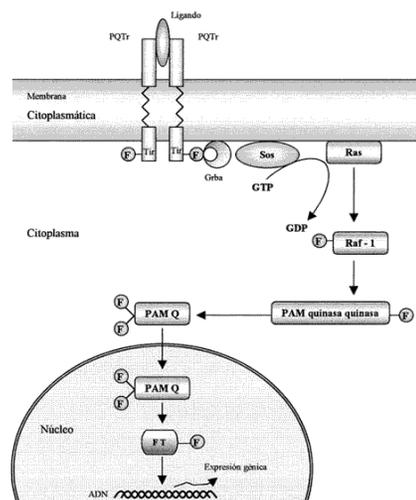


Fig.37 Activación de receptores con actividad Tirosina-quinasa. Fuente. <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/biomol2/Tema%2001.pdf>.



La fosforilación de determinados restos de tirosina produce la aparición de dominios de reconocimiento para otras proteínas lo cual es esencial en la ruta de transducción.

Los RTKs median las acciones de múltiples factores que controlan el crecimiento y la diferenciación celular, y sus cascadas de señalización concentran un número muy elevado de oncoproteínas. La activación incontrolada de estas vas puede producirse por sobreexpresión del propio factor de crecimiento (PDGFs, FGFs, entre otros); por mutaciones, fusiones o deleciones en los propios receptores que conducen a su dimerización y/ o activación constitutiva de su dominio citoplasmático catalítico; o por la sobreexpresan o amplificación del receptor, como sucede con el receptor HER-2, cuyos niveles están aumentados en el 25-30% en CEC de cabeza y cuello. Este tipo de receptores desempeña también un papel importante en metástasis y angiogénesis.

Se han identificado dos tipos de proteínas que pueden interactuar con los receptores activados:

- Proteínas adaptadoras que realizan el acoplamiento entre el receptor activado y otras moléculas de señalización pero que carecen de actividad intrínseca en la señalización, como es el caso de GRB2.

- Proteínas con actividad enzimática implicadas en las rutas de señalización, como es el caso de GAP (proteína activadora de la función GTPasa de Ras).

y enzimas implicadas en la síntesis de derivados del fosfatidil inositol como la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), importante en el desarrollo del CEC de cabeza y cuello.



5.3 Eventos de Fosforilación/Desfosforilación

La fosforilación de determinados restos de tirosina produce la aparición de dominios de reconocimiento para otras proteínas lo cual es esencial en la ruta de transducción. La activación de estos receptores puede llevar a la fosforilación de varios substratos clave. (Fig.38) Muchos receptores para factores de crecimiento median sus efectos celulares por actividad intrínseca de tirosina cinasa, la cual, a su vez, puede fosforilar otros substratos involucrados en mitogénesis.

Varios productos de oncogenes transformantes tienen actividad de receptores para factores de crecimiento o semejante a receptores para factores de crecimiento que funcionan vía la activación de una tirosina quinasa.

Por tanto, la activación de las cinasas es un mecanismo clave en la regulación de señales para proliferación celular. Los substratos de estas cinasas incluyen factores reguladores de la transcripción, como los que están relacionados con vías de señalización mitogénica, por ejemplo, proteínas codificadas por los proto-oncogenes jun, fos, myc, myb, rel y ets.

Muchos eventos de transducción de señales involucran etapas de fosforilación, estas incluyen:

- 1) receptores con actividad de tirosina cinasa.
- 2) receptores acoplados a proteínas que unen nucleótidos de guanina, los cuales a su vez pueden activar o inhibir a la adenilato ciclase, activar hidrolisis de fosfoinositoles llevando a la activación de la proteína cinasa c (PKC) y la liberación de Ca^{++} intracelular, o modular canales membranales de iones.

3) receptores intracelulares, para hormonas esteroides, hormonas tiroideas, y para ácido retinoico, los cuales tienen dominios de unión a DNA así como dominios de unión al ligando y pueden interactuar directamente con el DNA para modular la transcripción de los genes.

Todos estos mecanismos de transducción de señales mediados por receptores son sitios potenciales para la activación o regulación negativa en células cancerosas, por ejemplo, por activación o sobre-expresión de oncogenes o por inactivación de genes supresores tumorales.⁸⁵

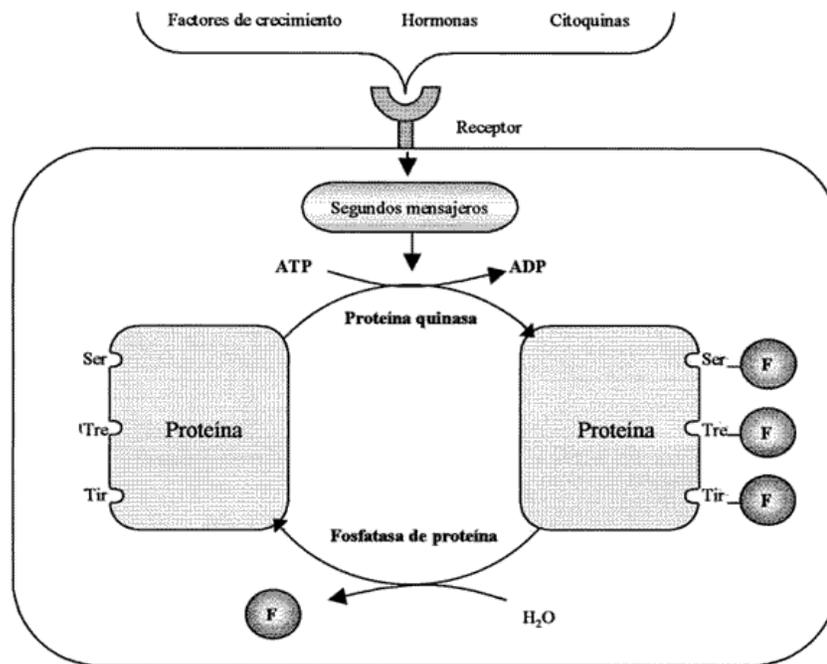


Fig.38 Mecanismo general de los procesos de fosforilación. Fuente Hunter T. Protein kinases and phosphatases: the ying and yang of protein phosphorylation and signaling. Cell 1995; 80: 225-36.

⁸⁵Graves JD, Krebs EG. *Protein phosphorylation and signal transduction*. Pharmacol Ther 1999; 82:111-121.



5.4 Proteínas con actividad Fosfatasa

Recientemente se ha demostrado que las fosfatasa regulan la actividad de varios receptores y en la función de ciertos genes que regulan el ciclo celular.⁸⁶

La expresión de una fosfatasa de tirosina truncada o anormal en células BHK produce células multinucleadas, probablemente por la desfosforilación de la cinasa p34cdc2 dependiente de ciclinas. La activación de p34cdc2 requiere desfosforilación de un residuo de tirosina, y esta activación lleva a la célula de la fase G2 a la fase-M. La fosfatasa truncada aparentemente interfiere con la sincronía normal entre la formación nuclear y la división celular.

Ahora se sabe que las proteínas fosfatasa de tirosina (PTPasas), son una familia diversa de enzimas que se encuentran en las membranas celulares. Algunas de ellas están asociadas con receptores que tienen actividad de tirosina cinasa. Las fosfatasa también se encuentran en otros sitios intracelulares.

El estado de fosforilación en tirosina aberrante en ciertas proteínas clave, tal como c-Src o c-Raf, que pueden llevar a la transformación celular, podrían en teoría presentarse debido a la desregulación de una cinasa o a la pobre expresión de una proteína fosfatasa.

⁸⁶ Todaro GJ, Fryling C, De Larco JE. *Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors.* Proc Natl Acad Sci USA 2010; 77: pp. 5258-5262.



5.5 Factores de crecimiento involucrados en la regulación del crecimiento celular.

Los factores de crecimiento son señales bioquímicas capaces de modificar las respuestas de las células del organismo. Están involucrados en el control del crecimiento y diferenciación celular. Existen muchísimos tipos de factores de crecimiento diferentes. Muchos de estos factores se encuentran en la sangre y especialmente en las plaquetas. Los Factores de crecimiento son péptidos, es decir, secuencias cortas de aminoácidos, que usualmente transmiten señales entre las células modulando su actividad.

Los factores de crecimiento relacionan a la célula con su medio externo (extracelular) y son capaces de modificar características tanto de la propia célula que los sintetiza como de células vecinas de distinta estirpe, participando en regulaciones autocrinas, yuxtacrinas e intracrinas. Los factores de crecimiento actúan de manera local. La estimulación celular se realiza bien por un sistema autocrino, es decir, las células producen y responden al mediador biológico, o por un sistema paracrino en el que la célula que produce el factor se encuentra en las proximidades de las células a las que afecta.

Su mecanismo de acción siempre comienza al unirse a receptores específicos de membrana. Para cada clase de factor de crecimiento existe un receptor o conjunto de receptores específicos de tal forma que las células responden a un factor de crecimiento sólo si disponen de la proteína receptora apropiada. Los factores son el estímulo necesario para iniciar una cadena de eventos celulares que tienen como resultado las funciones anteriormente mencionadas. El proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros en el que interviene una proteína tirosínquinasa.



Debido a este mecanismo, la acción de los factores en el lugar de la lesión continúa aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros.

Los factores de crecimiento celular representan una potente línea de investigación tanto en el dominio bioquímico como en el endocrinológico, y algunos ya son imprescindibles en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de ciertas enfermedades. Se considera que estos factores acaban modificando la expresión de genes específicos tras complejas reacciones intracelulares que incluyen procesos de fosforilación en cadena sobre proteínas.

- FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El EGF fue descubierto en 1960 por Cohen y Hevi-Moltacini, quienes lo denominaron así por su capacidad de inducir proliferación en cualquier cultivo de células epidérmicas. En los humanos se produce principalmente en el duodeno, en particular en las glándulas de Brunner, y las glándulas submaxilares, aunque en menor cantidad. Sin embargo, el EGF lo podemos encontrar prácticamente en casi todos los fluidos corporales.

El EGF forma parte de una familia de péptidos relacionados, como el TGF- α , la anfirregulina y el HBEGF (o factor similar al EGF que se une a la heparina). Todos ellos se caracterizan por tener una secuencia homóloga, unirse al mismo receptor (EGFR) y llevar a cabo funciones biológicas similares. Esta familia de factores se sintetizan como propéptidos integrados en la membrana plasmática, con un dominio citoplasmático, una secuencia de transmembrana y un dominio extracelular, que contiene la secuencia del péptido maduro y que es liberado al medio por escisión proteolítica.⁸⁷

⁸⁷ Massagué J, Pandiella A. *Membrane-anchored growth factors*. Ann Rev Biochem 1993; 62:pp. 515-41.

La estructura madura de todos los péptidos relacionados con el EGF presentan una total conservación de 6 posiciones de cisteína que contribuyen al mantenimiento de la estructura terciaria de la proteína mediante la formación de 3 puentes disulfuro, condición sine qua non para definir al péptido como miembro de la familia del EGF.⁸⁸

El EGF es una cadena de 53 residuos de aminoácidos, identificados en su secuencia, que deriva del procesamiento proteolítico de un precursor transmembrana denominado prepro-EGF de 1.207 aminoácidos en la especie humana con un peso aproximado de 6.045 Daltons y que inducen la proliferación de cualquier cultivo de células de origen epidérmico. (Fig.39)

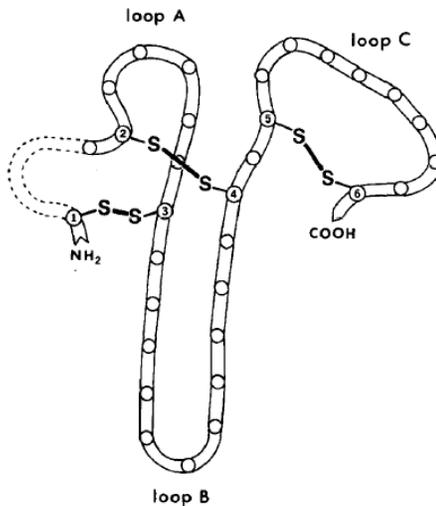


Fig.39 Estructura del factor de crecimiento epidérmico. Fuente. Mark Berg, Jeremy. Bioquímica, Edit. REVERTÉ, España, 2008, pp.395-397.

Entre sus acciones biológicas podemos destacar efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales. También induce la migración celular y se ha demostrado que tiene un efecto dosis-dependiente.

⁸⁸Davis CG. *The many faces of epidermal growth factor repeats*. New Biologist 1990; 2:pp. 410-9.



- EGFR(Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico es un receptor transmembrana de la familia de las tirosina-quinasa ErbB (también denominada HER), familia de los receptores frecuentemente alterada en múltiples neoplasias de origen epitelial. Su activación, tras la dimerización de los receptores y la consiguiente autofosforilación de residuos de tirosina, tendrá como consecuencia el desencadenamiento de una cascada de señalización intracelular, que en el contexto de una célula potencialmente tumoral, puede favorecer el desarrollo y la progresión del tumor.

Entre el 80% y el 100% de los CEC sobreexpresan EGFR, y este aumento de expresión se ha asociado con un peor pronóstico.⁸⁹

Los receptores de crecimiento son proteínas transmembrana que sufren una activación transitoria cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la mitosis. Las versiones oncogénicas de estos receptores sufren activación persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente. De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis.

Es una glucoproteína de transmembrana de 170 kD, formada por una cadena aminoacídica única codificada por un gen localizado en el cromosoma 7 (7q2), con un dominio en la superficie celular (extracelular), rico en hidratos de carbono, que es el que se une al ligando, un dominio único hidrofóbico de transmembrana y un dominio citoplasmático con actividad tirosinasa, donde se encuentran los lugares de autofosforilación.

⁸⁹ Massano J, Regateiro S F, Januario G, Ferreira A. *Oral Squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102. pp. 67-76.

Uno de los eventos más precoces tras la unión del EGF a su receptor es el aumento en la fosforilación de determinadas proteínas reguladoras clave intracelulares, entre las que destacan varias fosfolipasas, proteincinasas y fosfatasas (Fig.40).⁹⁰⁻⁹¹

En la actualidad existen, en distintas fases de su desarrollo, más de 20 moléculas capaces de inhibir el EGFR; se pueden dividir en dos grandes grupos:

- 1) Los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al dominio extracelular del receptor, que competirían con los distintos ligandos por su unión al EGFR (fármacos de administración todos ellos intravenosos).
- 2) El otro grupo de inhibidores está constituido por aquellos fármacos que actuarían impidiendo la unión del ATP con el dominio tirosina-quinasa del receptor, compitiendo así el inhibidor y el ATP por el mismo sitio de unión al EGFR, impidiendo así su actividad quinasa (administración oral).

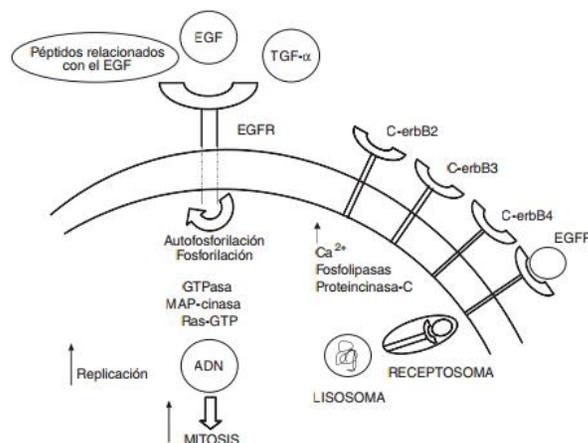


Fig.40 Receptor del EGF. Fuente. EndocrinolNutr 2003; 50(8):pp.334-44.

⁹⁰ Margolis B, Rhee SG, Felder S, Mervic M, Lyall R, Levitzki A, et al. *EGF induces phosphorylation of phospholipase C-II: a potential mechanism for EGF receptor signalling.* Cell 1989; 57:pp. 1101-7.

⁹¹ Yang SD, Chou CK, Huang S, Song JS, Chen HC. *Epidermal growth factor induces activation of protein kinase FA and ATP Mg-dependent protein phosphatase in A431 cells.* J Biol Chem 1989; 264:pp. 5407-11.



El EGFR y su ligando se han estudiado extensamente en el Carcinoma Epidermoide de cabeza y cuello. La mayoría de estos estudios han correlacionado el nivel de expresión del receptor y/o su ligando al ADN, ARN, o nivel proteico en líneas celulares o tejidos frescos con resultados clínicos. En uno de esos estudios Grandis y Tweardy⁹² han evaluado sistemáticamente la cantidad de ARN mensajero del TGF- α es 5 veces mayor en el 96% del tejido histológicamente normal de pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello y 5 veces mayor en el 87.5% de tumores cuando se compararon con la mucosa normal. El ARN mensajero para el EGFR estaba elevado 29 veces en el 91% de los tejidos histológicamente normales de pacientes que sufren un tumor y estaba elevada a 69 veces en el 92% de los tumores cuando se compararon con la mucosa normal.

Los mayores niveles tanto de ligando como de receptor en tumores y en mucosa normal de pacientes con CEC de cabeza y cuello sugieren que la influencia de los factores ambientales, como consumo de tabaco y alcohol, llevan a una sobrerregulación de la producción de factores de crecimiento y expresión de receptores que puede jugar un papel en el desarrollo del tumor.

Un análisis subsecuente por este grupo ha mostrado una correlación significativa entre la expresión de estas dos moléculas, con disminución en las tasas de supervivencia de pacientes libres de enfermedad y por causa específica.

⁹² Grandis JR, Tweardy D. *Elev ated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor Messenger RNA are early markers of carcinogénesis in head and neck cáncer.* Cáncer Res 1993; 53: pp. 3579-84.



- FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF- β)

Estas moléculas son los receptores de los factores inhibidores de crecimiento, como TGF-B, es una familia de proteínas que incluye al TGF- β , activinas y a la proteína morfogénica de hueso, citocinas que son secretadas y se relacionan estructuralmente en diferentes especies de metazoarios.

Los miembros de la familia del TGF- β regulan diferentes funciones celulares como proliferación, apoptosis, diferenciación, migración, y tienen un papel clave en el desarrollo del organismo. El TGF- β está implicado en varias patologías humanas, incluyendo el CEC de cabeza y cuello.

La activación del receptor del TGF- β propicia su fosforilación en residuos de serina/treonina y dispara la fosforilación de proteínas efectoras intracelulares que una vez activas se translocan al núcleo para inducir la transcripción de genes blanco, y así regular procesos y funciones celulares.

Se están desarrollando novedosas estrategias terapéuticas encaminadas a corregir las alteraciones presentes en patologías que involucran al TGF- β como actor principal.⁹³

El TGF- β puede suprimir o modular la respuesta inmune, en términos generales, muchos de los efectos de señalización de TGF- β en ambas células inmunitarias adaptativas e innata del resultado microambiente del tumor a partir de la capacidad de esta citocina para polarizar las células inmunes innatas hacia un estado de diferenciación alternativa. Los macrófagos y neutrófilos del sistema inmune innato se sienten atraídos hacia el TGF- β en el tumor, y conducidos hacia un fenotipo por este ligando.

⁹³Galvez-Gastelum, Francisco Javier; Sandoval-Rodríguez, Ana Soledad e Armendáriz-Borunda, Juan. *El factor de crecimiento transformante b como blanco terapéutico*. Salud pública Méx, jul/ago. 2004, vol.46, no.4, pp.341-350. ISSN 0036-3634.

La señalización de TGF- β es capaz de oponerse a estímulos mitogénicos, principalmente mediante la inhibición de la progresión del ciclo celular a través de G1-detención, sino también por inducción de la apoptosis (Fig.41).

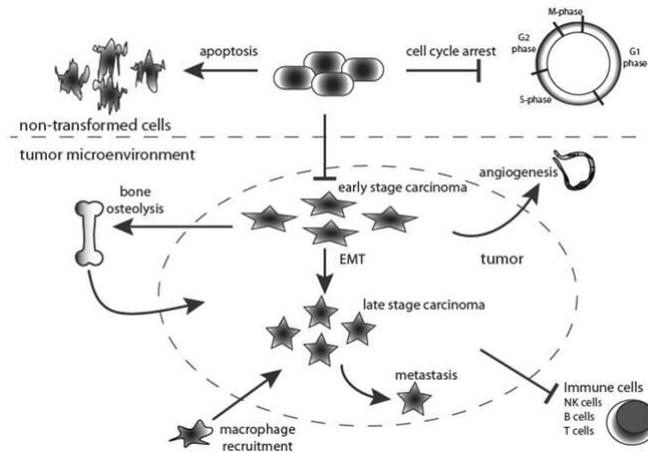


Fig.41 La función para la señalización de TGF- β durante la tumorigénesis. Fuente 71. Giampieri S, Pinner S, Sahai E. Intravital imaging illuminates transforming growth factor beta signaling switches during metastasis. *Cáncer Res.* 2010; 70:3435-9.

Los efectos anti-proliferación de TGF- β están mediadas por la supresión de la c-Myc a través de la movilización de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, p15, p21 y p27. Los efectos citostáticos claros de TGF- β , en algunos tipos de células epiteliales este ligando puede también inducir la apoptosis, así como la senescencia.⁹⁴

Una de las funciones clave de la señalización de TGF- β es para mantener la homeostasis de células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas. La señalización de TGF- β provoca un efecto preventivo o la supresión de tumor durante las primeras etapas de la tumorigénesis, cuando las células epiteliales retienen sensibilidad de crecimiento para este ligando.

⁹⁴ Chen CR, Kang Y, Siegel PM, Massagué J. *E2F4 / 5 y p107 como cofactores Smad enlazan el receptor TGF-beta a la represión de c-myc.* célula. 2002; 110:pp. 19-32.

Más adelante en el desarrollo de tumores, cuando las células de carcinoma se convierten en refractario a la inhibición del crecimiento de TGF- β -mediada y adquieren mutaciones oncogénicas, el circuito de señalización intracelular de las células se altera que conduce a efectos que progresan tumorales, que actúa a través de una serie de mecanismos celulares y moleculares.⁹⁵

Como resultado de la amplia variedad de efectos de TGF- β en la tumorigénesis, el bloqueo de TGF- β y su vía de señalización proporcionan múltiples oportunidades terapéuticas. (Fig.42)

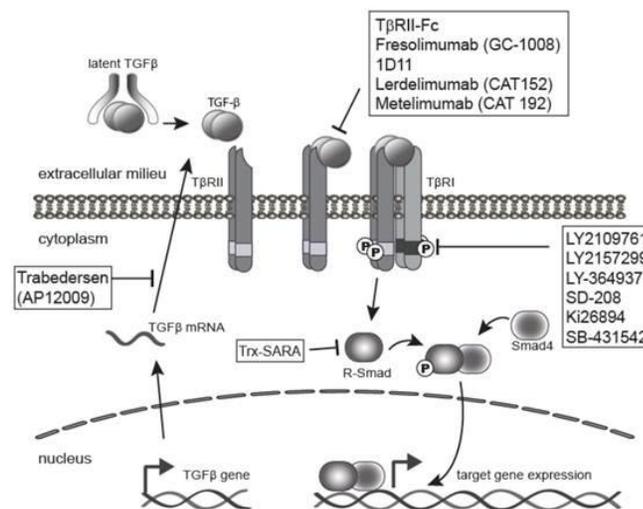


Fig.42 La inhibición de la vía de señalización de TGF- β .Fuente 71. Giampieri S, Pinner S, Sahai E. Intravital imaging illuminates transforming growth factor beta signaling switches during metastasis. *Cáncer Res.* 2010; 70:34.

Hay muchos agentes antagonistas de señalización TGF- β en desarrollo tanto en la etapa pre-clínica y clínica. Las principales clases de inhibidores de TGF- β incluyen trampas ligando, los oligonucleótidos antisentido (ASO), los inhibidores de quinasa del receptor de moléculas pequeñas, y aptámeros peptídicos.⁹⁶

⁹⁵ Connolly CE, Akhurst RJ. *Las complejidades de la acción del TGF-beta durante la Carcinogénesis del Carcinoma de células Escamosas*, *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12 (12):pp. 2138-49.

⁹⁶ Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Licona-Limon P. *The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta*. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10:pp. 554-67.



5.6 Alteración de los Mecanismos de Transducción de Señales

Un gran número de factores de crecimiento, citocinas, hormonas, y agentes químicos exógenos pueden inducir respuestas celulares vía eventos mediados por receptores que conllevan a la proliferación y/o diferenciación célula. Las vías de señalización intracelulares que acompañan estos procesos son variados y complejos. Frecuentemente, estas vías son activadas de manera inapropiada en las células cancerosas ya sea por la expresión inadecuada de un oncogén que especifica un factor de crecimiento, un receptor para factor de crecimiento, o parte de las vías de señalización intracelular. Un aspecto importante es que existe una interacción significativa entre estas vías de señalización tal como la regulación vía arriba o vía abajo en la cascada de uno de sus componentes, que puede iniciar respuestas coordinadas entre ellos. Por tanto, la inhibición de una de las moléculas componentes de una vía de transducción de señales debe ser compensada en la célula por la regulación de otra vía. Alteraciones de otras vías de transducción de señales también correlaciona con la transformación maligna. Estas observaciones incrementan la ya larga lista de componentes de vías de transducción de señales que se sabe están alterados en cáncer, como Ras, Myc, Src y Erb B. Por tanto, es claro que la alteración de las vías de transducción de señales es un evento que se observa de manera común en el desarrollo del cáncer en humanos y por tanto son un blanco para desarrollar un tratamiento terapéutico.

Es importante señalar que el uso de la tecnología de microarreglos representa una manera de seguir lo que sucede en múltiples vías cuando las células son alteradas por un estímulo externo o por eventos de transformación maligna.⁹⁷

⁹⁷Todaro GJ, Fryling C, De Larco JE. *Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors.* Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: pp. 5258-5262.

5.6.1. Moléculas que regulan la transducción de señales

La regulación a la baja de las señales promotoras del crecimiento es también un área potencial en la que podría intervenir los productos de los genes supresores de cáncer, como es el caso de los productos de los genes.

La mayoría de estas proteínas se encuentran situadas en la parte interna de la membrana plasmática, donde reciben señales procedentes del exterior de la célula y las transmiten al núcleo celular (Fig.43). Existen varias oncoproteínas con funciones similares a las de las proteínas citoplasmáticas normales que intervienen en la transducción de señales.

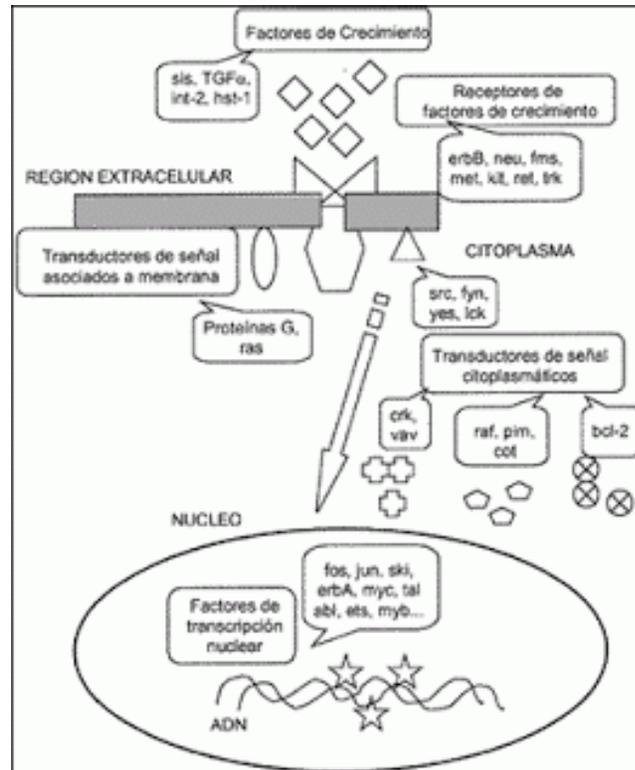


Fig.43 Ejemplo de Transducción de Señales. Fuente <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/signal-transduction-sp.html>.



6. Vías de Señalización específica asociada a Carcinoma Epidermoide CEC

Las vías de señalización implicadas en Carcinoma Epidermoide de Cabeza y Cuello han sido estudiadas recientemente, para dar idea de su diversidad y potenciales interacciones.

Describe un grupo de moléculas de una célula que trabajan juntas para controlar una o más funciones de las células, como la multiplicación celular o la muerte celular. Después de que la primera molécula en una vía de señalización recibe una señal, está activa a las otras moléculas. Este proceso se repite hasta que la última molécula se activa y la célula realiza la función. La activación anormal de las vías de señalización puede conducir a un cáncer y se están creando medicamentos nuevos para bloquear estas vías.⁹⁸

Cuando estas señales llegan a las células diana, interaccionan con sus respectivos receptores y se produce la activación de rutas específicas de transducción de señales. Seguidamente, las señales son transmitidas hacia el interior de la célula, hasta los puntos en que se regula el metabolismo, la transcripción y traducción de genes, para generar la respuesta adecuada. Cada señal extracelular es traducida a través de múltiples rutas, o cascadas de señalización, en las que intervienen numerosas proteínas que ganan y/o pierden su actividad biológica mediante diversas modificaciones tales como fosforilación, desfosforilación y translocación intracelular.

⁹⁸<http://www.cancer.gov/diccionario/cdrd=561720>.



Los estudios del Proyecto del Genoma Humano han revelado que, de los aproximadamente 32.000 genes identificados, un 20% codifican proteínas involucradas en los procesos de transducción de señales, incluyendo receptores tirosina quinasa, subunidades de proteínas G y enzimas generadores de señales.

Tal magnitud nos indica que las células han diseñado un complejo entramado de vías de señalización, en el que diversas rutas pueden ser activadas por distintas hormonas en un mismo contexto celular. Por tanto, las distintas respuestas celulares dependerán en gran medida del conjunto de rutas, iguales o distintas, presentes en las células diana, que cada señal extracelular sea capaz de estimular.⁹⁹

El estudio reciente de multitud de otras rutas de señalización ha permitido ir conociendo más detalles sobre los mecanismos de señalización intracelular, y comprobar que las distintas rutas no actúan de modo independiente sino que están a su vez interrelacionadas entre sí formando redes complejas de señalización intracelular.

En estas redes están integradas numerosas proteínas señalizadoras distintas, responsables de la regulación de los diversos procesos celulares, siendo precisamente el balance entre las señales positivas y negativas de la red de señales lo que va a determinar la naturaleza de las respuestas celulares elicidadas. La regulación de los procesos de señalización se puede dar a distintos niveles. La existencia de redes de señalización intracelular ofrece, por tanto, grandes posibilidades de modulación de las respuestas celulares en base a la regulación cualitativa, cuantitativa o temporal de los diversos componentes de la red en cada tipo celular.

⁹⁹<http://www.cicancer.org/elcancer41.php>.



6.1 Vía de Señalización PI3K (Fosfatidil inositol 3 quinasa)

La ruta de señalización de PI3K juega un papel fundamental en el metabolismo del cáncer, bien contribuyendo a la progresión del ciclo celular, bien disminuyendo la apoptosis e incrementando las capacidades metastásicas de las células cancerígenas.¹⁰⁰ La activación descontrolada de la ruta de PI3K contribuye a la transformación celular y a la progresión tumoral en varios tipos de tumores incluyendo CEC de cabeza y cuello.¹⁰¹

La activación de PI3K puede ocurrir a través de Ras activado o directamente por algunos receptores tirosina quinasa, que responden a varios factores de crecimiento y citoquinas como IL-1,IL-2,IL-3,IL-4,IL-6,factor de crecimiento tipo insulina (IGF),factor de crecimiento epidérmico (EGF),factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF),factores de crecimiento de insulina (IGF-1 e IGF-2) y el factor estimulador de colonias (CSF).La activación de estos receptores tirosina quinasas conduce a la autofosforilación de la porción intracelular de los mismos, lo que sirve como punto de arranque para otras proteínas intracelulares.

La modulación de la actividad de distintas isiformas de PI3K es una diana habitual en las vías de señalización de numerosos RTKs y de otros tipos de receptores.¹⁰² Los productos de la actividad PI3K modulan una gran variedad de efectores celulares, entre los que destaca la serina/treonina quinasa Akt/PKB.

¹⁰⁰Vivanco I. y Sawyers CL. *The phosphatidylinositol 3-kinase Akt pathway in human cancer*. Nature Rev. Cáncer 2002; 2: pp. 489-501.

¹⁰¹Paez J y Sellers WR. *PI3K/PTEN/Akt pathway. A critical mediator of oncogenic signaling*. Cáncer Treat Res 2003; 115: pp. 145-167.

¹⁰² Vanhaesebroeck, B. Alessi, D.R. *The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB*. Biochem J, 346 Pt 3: pp. 561-76.

Esta vía está implicada en el control de la proliferación, supervivencia y migración celular, mediante la acción de PKB sobre dianas como GSK3, Bad o factores de transcripción antiapoptóticos de la familia Forkhead.¹⁰³ (Fig.44)

La ruta de la PI3K representa una vía, diferente entonces a la de las MAPKs, que es activada por receptores con actividad catalítica TK de insulina y factores de crecimiento y de otras señales que activan receptores acoplados a p.G, así como por receptores de citoquinas con efectos en la regulación transcripcional implicadas en la proliferación celular. Aunque, puede ser distinta totalmente a la ruta de la MAPK, puede también interactuar con ella a nivel de ras.

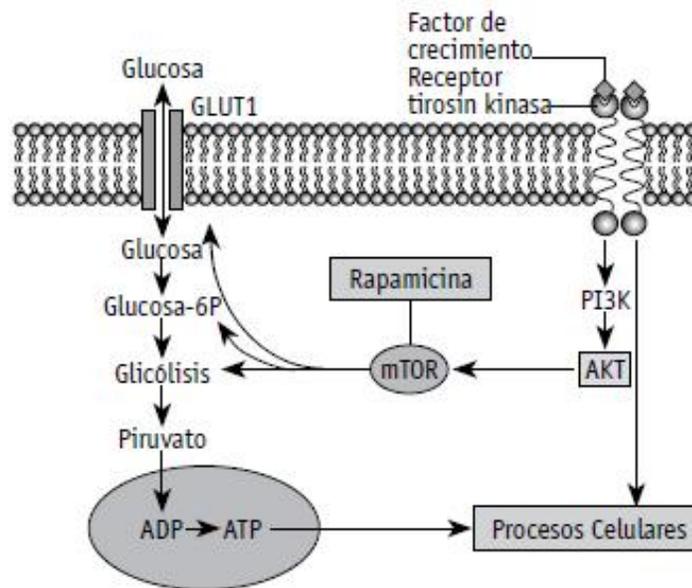


Fig.44. La investigación se ha enfocado a la explotación de la vía PI3K para el descubrimiento de fármacos. Fuente Hennessy, BT, Smith DL, Nature Reviews Drug Discovery, 2005; 4: 988-1004, Macmillan Publishers.

¹⁰³ Brazil, D.P., Yang, Z.Z. and Hermmings, B.A. *Advances in protein kinase B signalling: AKTion on multiple fronts.* Trends Biochem Sci, 2004, 29: pp. 233-42.

La activación anormal de la vía PI3K resulta en alteración de los mecanismos de control del crecimiento y la supervivencia celular, lo que favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y, frecuentemente, una mayor resistencia a los tratamientos.

La vía de la PI3K es estimulada fisiológicamente como consecuencia de la activación de receptores de membrana tirosina kinasa, los cuales autofosforilan y fosforilan el sustrato del receptor de insulina (IRS); éste último, a la vez, fosforilara la subunidad p85 de la PI3K. (Fig.45)

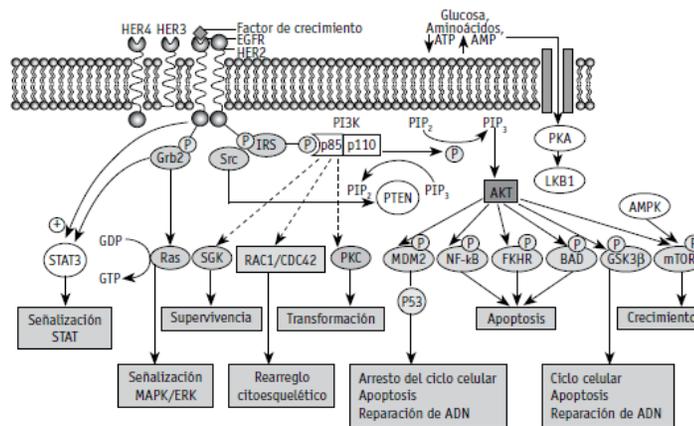


Fig.45 Vía de la PI3K. Fuente. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB; Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancerdrug discovery, Nature reviews, drug discovery. Vol. 4, 988-1004; 2005.

Es interesante mencionar que la inactivación de la subunidad catalítica p110 gamma de PI3K da lugar al desarrollo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, por otra parte la proteína encargada de inactivar los productos de la PI3K, la fosfatasa de lípidos PTEN, es un potente gen supresor de tumores, que es uno de los que aparece deletado o mutado con más alta frecuencia en diversos tipos de cáncer.¹⁰⁴

¹⁰⁴ Di Cristofano, A. and Pandolfini, P.P. *The multiple roles of PTEN in tumor suppression*. Cell, 100: pp. 387-90.

Componentes de la PI3K

La familia de PI3K constituye un gran grupo de proteínas cinasas de serina/treonina, que incluyen Fosfatidil inositolkinasas, proteínas cinasas dependientes de ADN (DNA-PK), ataxia telangiectasia-mutada (ATM) y ataxia telangiectasiay Rad3, relacionadas (ATR) Existen tres tipos de PI3K. (Tabla.4)

Clase	Tipo	Subunidades	Isoformas	Función	Dominios	Activación	Diferencias
I	A	Catalítica p110	p110 α / p110 β / p110 δ	Autofosforilación Fosforila PIP2 en PIP3.	Dominio de unión al oncogén Ras, PK, catalítico.	RTK, RAS	Extremo N-terminal
		Adaptador / Regulador p85	p85 α / p85 β / p55 γ	Activación de proteínas G e inhibición de p110.	Dominios de unión a: Rct, PKC, SHP1, Rac, Rho, Rct hormonales, Ras mutada y Src.		
	B	Catalítica p110	p110 α / p110 γ	Autofosforilación Fosforila PIP2 en PIP3.	Dominio PIK, quinasa, de unión a ras.	Proteínas G	
		Adaptador / regulador p101		Regula la actividad de la subunidad p110 .			
II	Monomérica p110	Mamíferos: C2 α / C2 β / C2 γ específica del hígado.	Productos PIP y PIP2. Activa: Rho-GTPasas, RhoA, Rac-1 y Cdc42.	Une lípidos independiente del Ca2+?	RTK, Integrinas	Carece de subunidad regulatoria. El CT de C2 carece de Asp que coordina la unión de Ca2+	
III	Catalítica (Vps34, 100 kDa)	No se han reportado isoformas	Producto PIP2	Carecen de dominio de unión a Ras y se piensa que son fundamentales en el tráfico vesicular.	No conocidos	No conocidos	
	Adaptadora p150						

Tabla.4 Características de las isoformas de la proteína PI3K. Fuente. Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia) 7 (2): 47-66, mayo-agosto de 2009/4947-66, mayo-agosto de 2009.



Relación de AKT (Proteína Quinasa B) con PI3K.

Akt es el homólogo humano del oncogén viral v-Akt (retrovirus Akt 8) y está relacionado con proteínas quinasas A (PKA) y C (PKC) en humanos.¹⁰⁵ Akt tiene tres isoformas conocidas, derivadas de distintos genes: Akt1/PKB α , Akt2/PKB β y Akt3/PKB γ . El dominio PH en la región N-terminal de Akt interactúa con 3-fosfoinositoles, contribuye al reclutamiento de Akt hacia la membrana plasmática.¹⁰⁶

Las isoformas de Akt se han visto implicadas en funciones específicas, relacionadas con cáncer Akt2 en motilidad/invasión y Akt3 en la independencia hormonal. Los inhibidores selectivos de isoformas podrían ser necesarios para alcanzar una óptima eficacia con una toxicidad aceptable.

Akt fosforila directamente dos proteínas apoptóticas, BAD y caspasa 9, inhibiendo su actividad apoptótica y promoviendo por tanto la supervivencia celular.¹⁰⁷

La activación de Akt controla la supervivencia celular a través de la fosforilación de las dianas que dependen de ella, con el resultado neto del incremento en la supervivencia celular, proliferación, crecimiento y metabolismo. Las dianas para la activación de Akt pueden ser clasificadas en tres grupos distintos: proteínas apoptóticas, factores de transcripción y proteína-quinasa.

¹⁰⁵ Coffey PJ, Woodgett JR. *Molecular cloning and characterization of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families.* Eur J Biochem. 1991 Oct 15; 201(2):pp. 475-81.

¹⁰⁶ Murthy SS, Tosolini A, Taguchi T, Testa JR. *Mapping of AKT3, encoding a member of the Akt/protein kinase B family, to human and rodent chromosomes by fluorescence in situ hybridization.* Cytogenet Cell Genet. 2000; 88(1-2):pp. 38-40.

¹⁰⁷ Song, G. Ouyang, S. Bao. *The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival.* J. Cell. Mol. Med. 2005; 9: pp. 59-61.

Los factores de transcripción pueden bien ser activados o inhibidos tras la fosforilación de Akt. Akt activa el factor de transcripción NF- κ B, HIF-1 α y CREB, lo que tiene como consecuencia un incremento en la transcripción de genes anti-apoptóticos.

El factor de transcripción NF- κ B es el mediador central de la respuesta inmune, de la respuesta inflamatoria y la respuesta de supervivencia celular, NF- κ B es activado por Akt a través de la fosforilación de la quinasa inhibidora. Tras su activación, IKK fosforila I κ B, marcándolo para la ubiquitinación y degradación en el proteosoma. Esto expone los lugares de localización nuclear de NF- κ B y le permite la translocación al núcleo donde induce la expresión de genes anti-apoptóticos. Los factores de crecimiento como EGF activan NF- κ B y protegen contra la apoptosis y, por el contrario, la inhibición de NF- κ B sensibiliza a la célula a una amplia variedad de estímulos pro-apoptóticos. (Fig.46)

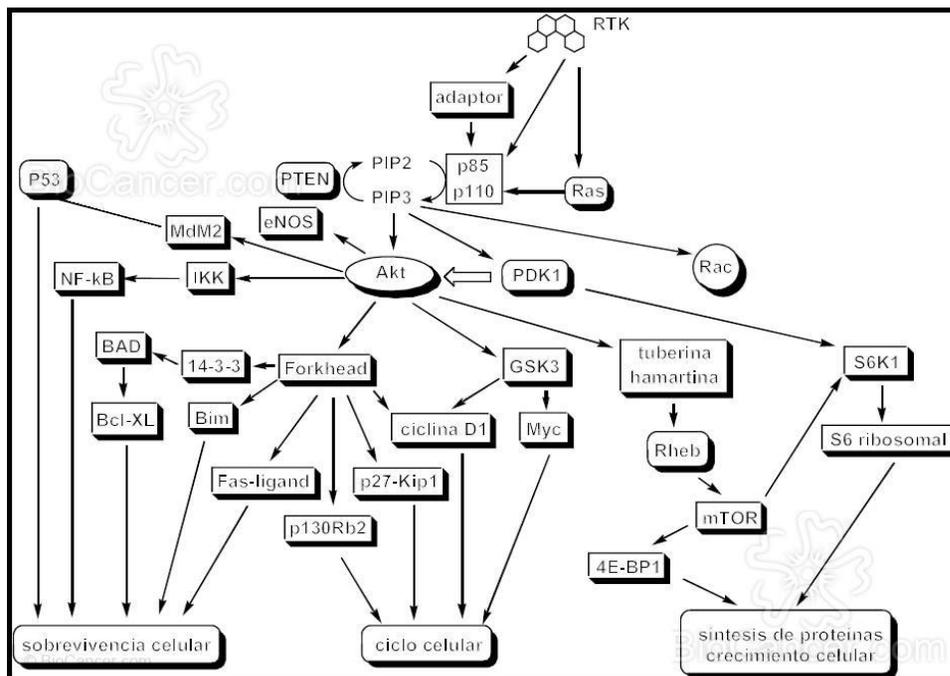


Fig.46 Dianas de AKT. Fuente. <http://www.biocancer.com/journal/1178/3-la-ruta-de-senalizacion-pi3kaktmtor>.



Papel de PI3K en la supervivencia celular e inhibición de la apoptosis.

Existen revisiones previas acerca del papel de la vía de PI3K/AKT en la proliferación y supervivencia celular, la señalización por Akt inactiva varios factores proapoptóticos como BAD, procaspasa-9 y factores de transcripción FKHR (Forkhead). Otros factores de transcripción que incrementan la expresión de genes anti-apoptóticos son activados por Akt, incluyendo CREB (proteína de unión a elementos de respuesta a AMP-cíclico), mediante fosforilación directa, NF-KB e HIF-1 α . La activación del factor de transcripción NF-KB, a través de Akt, se genera inicialmente mediante la fosforilación y consecuente activación de IKK $\alpha\beta$ (kinasa inhibidora de NF-KB), que fosforila y marca a I κ B (inhibidor de NF κ B) para ser degradado mediante el sistema ubiquitina-proteosoma, dejando libre a NF-KB, favoreciendo tanto su translocación al núcleo, como su actividad de transcriptor de genes antiapoptóticos.

Otro efecto de Akt, para favorecer la supervivencia celular, es la inactivación del gen supresor de tumor, p53; lo cual se da por la habilidad de Akt para fosforilar y activar directamente a MDM2, una proteína que regula negativamente a p53. Cuando la vía PI3K/Akt se encuentra en un estado de activación permanente, el anterior mecanismo permite que una célula, aún en malas condiciones, resista a la apoptosis, sobreviva y prolifere, contribuyendo, de esta manera, a la inestabilidad cromosómica, característica de la vía supresora de la carcinogénesis.¹⁰⁸

La fosforilación de muchos efectos por Akt regula su localización y, por tanto, su actividad, al generar sitios de ligando para proteínas 14-3-3, importantes en la regulación de la localización celular y en la degradación de diversas moléculas.

¹⁰⁸ Carroll PE, Okuda M, Horn HF, Biddinger P, Stambrook PJ, Gleich LL, et al. *Centrosome hyperamplification in human cancer: chromosome instability induced by p53 mutation and/or Mdm2 overexpression*. *Oncogene*. 1999 Mar 18; 18(11):pp. 1935-44.



Papel de PI3K en la transcripción de genes, traducción a proteínas, metabolismo, crecimiento y proliferación celular.

La proteína serina/treonina quinasa, mTOR (blanco mamífero de rapamicina) activada por Akt, se puede considerar como el regulador central del crecimiento celular, mTOR regula la traducción proteica, en respuesta a nutrientes y factores de crecimiento, al fosforilar componentes de la maquinaria de la síntesis de proteínas como son p70S6K (proteína ribosomal S6 quinasa) y 4E-BP (proteína ligadora de 4E).¹⁰⁹

La fosforilación de 4E-BP1 por raptor-mTOR (proteína regulatoria asociada a mTOR), libera el eIF-4E (factor iniciador de la traducción eucariótico 4E) para restablecer la traducción a proteínas dependiente de cap. Se han evidenciado, además, las actividades transformadoras y anti-apoptóticas in-vitro de eIF-4E. El complejo formado por TSC1 (hamartina) y TSC2 (tiberina) es un heterodímero que regula negativamente la vía raptor/ mTOR, ya que, estando activo, retiene e inactiva la proteína Rheb. Estando activa, dicha proteína se une al complejo raptor/mTOR, activándolo y favoreciendo los procesos de traducción proteica y crecimiento celular.¹¹⁰

De esta manera, se impide la activación de p70S6K y la inhibición de 4E-BP1, regulando de forma negativa los procesos de traducción proteica y crecimiento celular, siendo éste el efecto deseado sobre un tejido tumoral.¹¹¹

De esta manera, otorgan evidencia sobre la pérdida de la regulación del crecimiento celular ante la desregulación de la vía de PI3K/ AKT, causada por la inactivación de éstos genes cruciales.

¹⁰⁹ Wendel HG, De Stanchina E, Fridman JS, et al. *Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy*. Nature. 2004 Mar 18; 428(6980):pp. 332-7.

¹¹⁰ Schmelzle T, Hall MN. *TOR, a central controller of cell growth*. Cell. 2000 Oct 13;103(2):pp. 253-62.

¹¹¹ Hay N. *The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer*. Cáncer Cell. 2005 Sep;8(3):pp. 179-83.



Además, Akt está involucrado en los procesos de regulación del ciclo celular al fosforilar las CKI (inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas) p21CIP1/WAF1 y p27KIP1, favoreciendo, de esta manera, su translocación al citoplasma y posterior degradación.¹¹²

La señalización de PI3K también controla la angiogénesis, el crecimiento, la proliferación, la senescencia y otros procesos, a través de mecanismos como la activación transcripcional del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la expresión del factor 1 α inductor de hipoxia (HIF1 α).¹¹³

Regulación negativa de la vía PI3/Akt mediada por PTEN.

PTEN es una proteína que regula la señal de supervivencia celular, dependiente e independiente de la vía PI3K/Akt. Esta proteína supresora de tumor se expresa cuando existen señalizaciones de daño celular, bloqueando la supervivencia de la célula mediante p53. La actividad fosfatasa de PTEN le permite desfosforilar la PI(3)P, inhibiendo el proceso de activación de Akt y el proceso de inactivación de p53 vía Akt-MDM2. PTEN también se une a p53, favoreciendo su estabilidad e impidiendo la actividad inhibitoria de MDM2 sobre la misma.

Lo anterior representa que p53 se mantiene activa para inhibir la proliferación celular y promover los procesos de reparación o apoptosis. De esta manera, se protege tanto la integridad genómica como cromosómica de una célula y un tejido en general.¹¹⁴

¹¹² Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, Lopez L, Kosmatka M, DePinho RA, et al. *The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling.* *Cancer Cell.* 2004 Jul;6(1):pp. 91-9.

¹¹³ Kimura A, Ohmichi M, Kawagoe J, Kyo S, Mabuchi S, Takahashi T, et al. *Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines.* *Oncogene.* 2004 Jun 3; 23(26):4505-15.

¹¹⁴ Zhou M, Gu L, Findley HW, Jiang R, Woods WG. *PTEN reverses MDM2-mediated chemotherapy resistance by interacting with p53 in acute lymphoblastic leukemia cells.* *Cancer Res.* 2003 Oct 1; 63(19):pp. 6357-62.

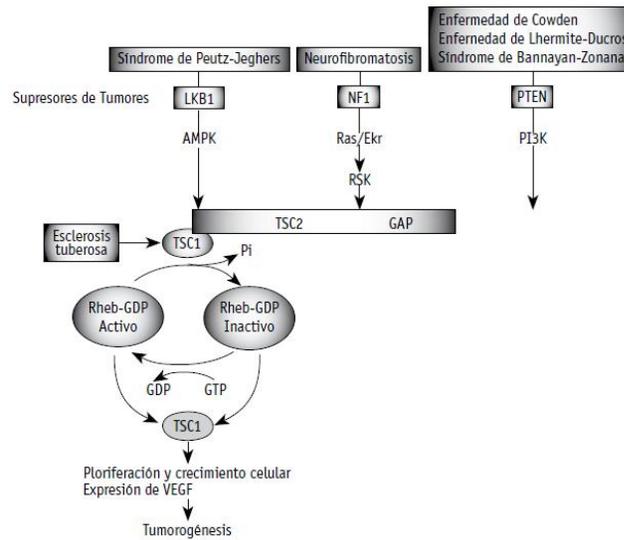


Fig.47 Síndromes clínicos asociados con la alteración de la vía de señalización PI3K/Akt, Fuente. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB; Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery, Nature reviews, drug discovery. Vol. 4, 988-1004; 2005.

Papel de la vía PI3K/Akt en Carcinoma Epidermoide de Cabeza y Cuello.

La inhibición de los componentes de la vía PI3K puede hacer oposición o sobreponerse a la resistencia, a quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y a los agentes dirigidos en cáncer (Fig.47). Un mecanismo potencial para esta oposición es la potenciación de la apoptosis. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado con compuestos relativamente no específicos y podrían reflejar la inhibición de quinasas similares a PI3K, activadas por daño o irradiación al ADN (por ejemplo, proteína quinasa activada por ADN (DNA-PK), ATM y ATR), por medio de medicamentos tales como LY294002 o wortmannin.¹¹⁵⁻¹¹⁶ La actividad de PTEN contribuye a la eficacia de trastuzumab (Herceptin; Genetech) y a la radioterapia.

¹¹⁵ Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, et al. *Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer.* J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 16; 96(12):pp. 926-35.

¹¹⁶ Kim D, Dan HC, Park S, Yang L, Liu Q, Kaneko S, et al. *AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance.* Front Biosci. 2005 Jan 1; 10: pp. 975-87.

Por tanto, el estado de activación de la vía de PI3K contribuye a la resistencia tumoral ante ciertas terapias, lo mismo que ante quimioterapia y radioterapia.¹¹⁷

Alteraciones genéticas de la vía de PI3K en CEC.

Las anomalías en la vía de PI3K son comunes en cáncer y participan en la transformación neoplásica, en sí, PI3K es un blanco frecuente de activación mutacional (Tabla.5) .Estas mutaciones ocurren con mayor frecuencia en cánceresHER2-amplificados y en positivos para receptor hormonal. En muchos casos, los efectos oncogénicos de estas anomalías están mediados, al menos parcialmente, por la señalización de PI3K/Akt, mutaciones en Ras, que activan PI3K.La vía PI3K/Akt también se requiere para los efectos oncogénicos de EGFR.

Molécula	Alteración en el tumor	Frecuencia	Tipo de cáncer
PTEN	Mutación somática	>50%	Glioma, melanoma, próstata, endometrio, endometrioide de ovario, variable esporádica del cáncer de seno (2-30%).
PTEN	Expresión disminuida Metilación Pérdida de la Heterocigocidad	>50%	Seno, melanoma, próstata: inestabilidad de microsatélites en cáncer de colorrectal, endometrial y leucemia.
PTEN	Mutación germinal	80% de las enfermedades de Cowden	Seno, Carcinoma endometrial y tiroideo.
P85	Activación de mutaciones	Raro	Ovario, colon, glioma, línea celular de linfoma (CO)
P85	Fusión	Muy raro	Linfoma
P55	Mutaciones tipo deleción	No conocida	Línea celular de cáncer de pulmón (HCC15)
PIK3CA	Amplificación	Mayor del 50% Rara	Ovario, cérvix, pulmón. Seno (asociado a BRCA1/2)
PI3KCA	Activación de la mutación	>50% >25%	Vejiga Seno
Akt1	Amplificación	Baja	Estómago
Akt2	Amplificación	Baja	Ovario (12-25%) Páncreas(20%), seno (raro)
Akt2	Mutación	Baja	Colorrectal
Akt3	Sobreexpresión	Baja	Seno y próstata resistente a hormonas
PDK1	Mutación	Baja	Colorrectal
P70s6 kinasas	Amplificación	30%	Seno
TSC1/2	Mutación	>50%	Esclerosis tuberosa
Familia Forkhead	Traslocaciones	>50% Baja	Rabdomyosarcoma alveolar Leucemia aguda
TCL1	Rearreglos	No claro	Leucemia de células T, leucemia linfocítica crónica

Tabla.5 Anormalidades en la vía de señalización PI3K/Akt en cáncer. Fuente Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB; Exploiting the PI3K/AKT pathway for cáncer drug discovery, Nature reviews, drug discovery. Vol. 4, 988-1004; 2005.

¹¹⁷ Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. *PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.* Cáncer Cell. 2004 Aug; 6(2):pp. 117-27.



La vía del PI3K se activa en el cáncer, convirtiéndola en un blanco terapéutico óptimo, ya que es más fácil inhibir los eventos de activación que reemplazar la pérdida de la función supresora de tumores.

En las dos últimas décadas, la vía de señalización PI3K/Akt se ha establecido como un contribuidor crítico en el proceso de tumorigénesis. La elucidación del rol de la vía de señalización en el crecimiento celular, la supervivencia y la proliferación ha abierto una puerta en el estudio de su regulación en el proceso tumoral.

Componentes de la vía de señalización PI3K/Akt tienen compromisos emergentes como: nuevos blancos en el desarrollo de terapias en cáncer y la generación de inhibidores de la vía han mostrado ser efectivos, *in vitro* e *in vivo*, en la reducción del crecimiento tumoral.

Se deberá continuar con esfuerzos para el desarrollo de inhibidores específicos, y con alta afinidad, para la vía PI3K/Akt, para generar un tratamiento efectivo para el cáncer en los seres humanos.

6.2 Vía de Señalización HER2

La importancia radica en la familia de proteínas HER y en su red de señalización como búsqueda de nuevas vías para el tratamiento del Carcinoma Epidermoide de cabeza y cuello. La ruta HER se encuentra alterada en tumores sólidos y la existencia de varios receptores anormales en esa ruta se ha vinculado al crecimiento del tumor, a su supervivencia y a la metástasis.

La proteína HER2 es la más conocida de la familia HER, su alteración en células normales puede producir una sobreexpresión, lo que implica un desarrollo incontrolado que provoca el cáncer. Actualmente se están utilizando los mecanismos biológicos que participan en el crecimiento del cáncer y las metástasis para desarrollar estrategias clínicas de tratamiento.

6.3 Vía de las Tiroquinas-Quinasas (RTKs)

Los RTK median las acciones de múltiples factores que controlan el crecimiento y la diferenciación celular, y sus cascadas de señalización concentran un número muy elevado de oncoproteínas. La activación incontrolada de estas vías puede producirse por sobreexpresión del propio factor de crecimiento (PDGFs, FGFs) por mutaciones, fusiones o deleciones en los propios receptores que conducen a su dimerización y/o activación constitutiva de su dominio citoplasmático. (Fig.48)

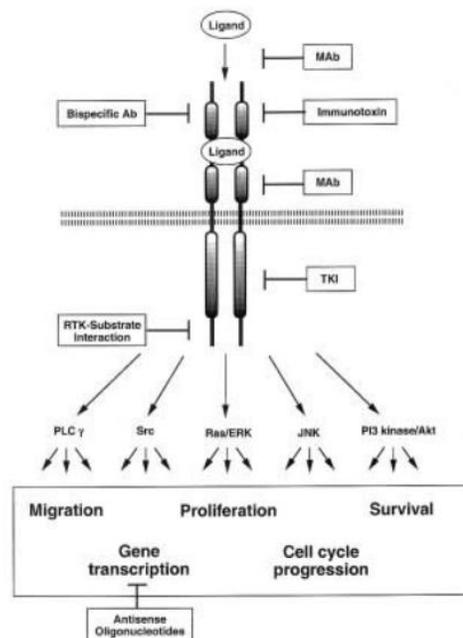


Fig.48 Importantes vías de señalización inducidas por RTK. Fuente Endocrine-Related Cáncer (2001).

La activación de bucles de factor de crecimiento autocrino es otro mecanismo de señalización RTK aberrante y con frecuencia se describe para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), este potente mecanismo de activación se produce cuando un RTK se expresa de forma aberrante o la sobreexpresión en la presencia de su ligando, o cuando la sobreexpresión del ligando se produce en presencia de su receptor asociado.



Mecánicamente, los anticuerpos monoclonales anti-RTK podrían trabajar por el bloqueo de la interacción ligando-receptor y por lo tanto, la inhibición inducida por ligando y la señalización RTK el aumento de regulación a la baja de RTK y la internalización. Además, mediante la unión de mAbs a ciertos epítomos en la las células cancerosas que inducen respuestas inmunes mediadas por tales como opsonización y lisis mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por los macrófagos o las natural killer cells.

El uso de oligonucleótidos antisentido representa otra estrategia para inhibir la activación de las RTK. Los oligonucleótidos son piezas cortas de ADN sintético o ARN que están diseñados para interactuar con el ARNm para bloquear la transcripción y por lo tanto la expresión específica de proteínas diana.

6.4 Vía de las proteínas G monoméricas de la familia ras y rho/rhac.

El papel central de Ras en muchas vías de señalización celular hace que diversos tipos de alteraciones relacionadas con ella estén implicadas en el desarrollo de tumores. Son frecuentes las mutaciones constitutivamente activas de H-Ras, K-Ras y N-Ras, y las alteraciones en sus proteínas activadoras Ras-GEF, en sus proteínas atenuadoras Ras-GAP, o en proteínas efectoras de ras (raf y la cascada MEK/ERK 1/2, PI3K, PKC-ZETA, etc.) también están implicadas en la tumorigénesis. Es importante destacar las conexiones entre esa familia de proteínas y en el control del citoesqueleto, en el contexto de los importantes cambios en la expresión de proteínas del citoesqueleto y en la desorganización del citoesqueleto de actina que tiene lugar en las células transformadas, y la relación de estos sucesos con la capacidad de las células tumorales para crecer de forma independiente de adhesión a sustrato.



6.5 Vía de JAK-STAT

Otro mecanismo que sigue a la estimulación de los RTKs es la activación de las cinasas Janus (JAK's) y de los transductores y activadores de la señal de transcripción (STAT's), descrito más recientemente (en la década de los 90, a diferencia de las ERK's que fueron descritas en los 80). El mecanismo de activación radica en que al unirse el ligando a un RTK que tenga JAK's unidas a su extremo carboxilo terminal, se induce la dimerización y la autofosforilación del dímero, así como la fosforilación de las JAK's asociadas.¹¹⁸

Este evento recluta a los STAT's que se unen a fosfotirosinas a través de su dominio SH2 y se activan por fosforilación en residuos de tirosina, lo que induce su dimerización y translocación al núcleo celular, donde se unen a factores de transcripción y/o al DNA en sitios específicos activando así la transcripción de genes.

La vía de señalización JAK-STAT desempeña un papel esencial en mediar las acciones de citoquinas y factores como el factor de crecimiento, en su estrategia de señalización comparte muchos elementos con la vía de las RTKs, estas cascadas regulan muchos aspectos críticos del crecimiento, diferenciación y supervivencia celular, y su des-regulación es frecuente en muchos casos de CEC de cabeza y cuello.

¹¹⁸Carter-Su C, Smit LS. *Signaling via JAK tyrosine kinases: growth hormone receptor as a model system*. Recent Prog Horm Res 1998; 53: pp. 61-82.



6.6 Vía de Señalización de TGF- β

Hay evidencia del papel del receptor de TGF- β , a través de los moduladores de transcripción denominados Smads, como supresores de tumores. Esta función supresora está alterada en CEC de cabeza y cuello debido a sus mutaciones en el receptor de TGF- β , en las proteínas Smad 2 o Smad 4, o en otros componentes de la vía de transducción. Sin embargo, se ha observado que TGF- β puede también exacerbar el fenotipo maligno en ciertas situaciones experimentales, así como promover migración y metástasis induciendo transiciones epitelio/mesénquima.¹¹⁹

En general, los genes de la ruta de TGF- β más comúnmente mutado en el cáncer son TGFBR2, TGFBR1, SMAD4 y SMAD2. Ligando TGF- β se secreta como una proteína precursora latente, unido a LAP. La activación de TGF- β implica la escisión de la primera vuelta del ligando, que luego se une al receptor de tipo II, y conduce hetero-tetramerización con el receptor de tipo I.

La vía de señalización canónica implica la fosforilación de R-Smads (principalmente Smad2 y Smad3) activado por T β RI. Fosforilado R-Smads forman un complejo con el Co-Smad (Smad4), que se transloca en el núcleo para unirse a promotores de genes y activar la expresión de los genes diana. Hay varias vías no canónicas (no-Smad) de señalización, lo que las señales de TGF- β a través de los receptores de TGF- β para activar TGF- β quinasa activada 1 (Tak1), Ras y PI3K, así como otras vías.

Una de las funciones clave de la señalización de TGF- β es para mantener la homeostasis de células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas.

¹¹⁹ Massague, J., Blain, S.W. *TGF-beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders*. 2010, Cell, 103: pp. 295-309.



Sin embargo, en situaciones patológicas es secuestrado su acción homeostática y desviada a lo largo de varias rutas alternativas, en particular durante la progresión del cáncer cuando la pérdida de supresores de tumor y de mutación de oncogenes interrumpir las redes de señalización intracelular de la célula tumoral.¹²⁰

TGF- β es una citocina multipotente que está implicado en muchos procesos celulares. Por otra parte, su acción es dependiente del contexto. En la célula no transformada normal, que funciona como un inductor de la apoptosis, mientras que al mismo tiempo el control de la diferenciación celular y la proliferación. Por otra parte, el TGF- β 1 está implicado fundamentalmente en muchos aspectos de la tumorigénesis actuando directamente sobre la célula tumoral, así como influir en el microambiente tumoral.

Durante las etapas tempranas de la tumorigénesis que inhibe la proliferación de las células transformadas, pero en etapas posteriores que soporta el crecimiento del tumor, y mejora la invasión tumoral y la metástasis, el reclutamiento de macrófagos, la angiogénesis tumoral y la inmunosupresión tumoral sistémica y local.

Los estudios anteriores indican que la pérdida de la señalización de TGF- β en la tumorigénesis temprana proporciona el tumor con una ventaja de crecimiento, y un entorno propicio a la acumulación de mutaciones adicionales por abajo de la regulación de la vía de reparación del ADN. Es por estas razones, que la inhibición de la vía de señalización de TGF- β no ha sido considerada por algunos como una estrategia terapéutica global adecuado para la oncología.

¹²⁰Singh A, Settleman J. EMT, *Cáncer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cáncer*. Oncogene. 2010; 29:pp. 4741-51.

El consenso actual es que la señalización de TGF- β estimula la progresión del tumor a través de tres efectos biológicos generales: 1) la inducción de células autónomas de transición epitelial a mesenquimal (EMT), 2) de amortiguación de la vigilancia inmune, tanto celular autónoma y no autónoma celular, y 3) la facilitación indirecta de la proliferación de células tumorales a través de sus efectos en los fibroblastos del estroma, la angiogénesis y ECM, que a su vez modulan la célula tumoral. (Fig.49)

Una vez que la célula tumoral ha sido objeto de algunos cambios genéticos y o epigenéticos que atenúan el crecimiento vía supresora de TGF- β , dirigido sobre la expresión de TGF- β 1 puede conducir a la progresión maligna y metástasis. El término transición epitelio mesenquimal (EMT) describe un evento multi-etapa durante la cual las células pierden numerosas características epiteliales y adquirir las propiedades típicas de las células mesenquimales. Las transiciones en el fenotipo celular de epitelio a mesénquima (TEM) o mesenquimal a epitelial (MET), desempeñan un papel crucial durante el desarrollo embrionario y la tumorigénesis, y requieren cambios complejos en la expresión génica, la arquitectura celular y comportamiento migratorio e invasivo.¹²¹

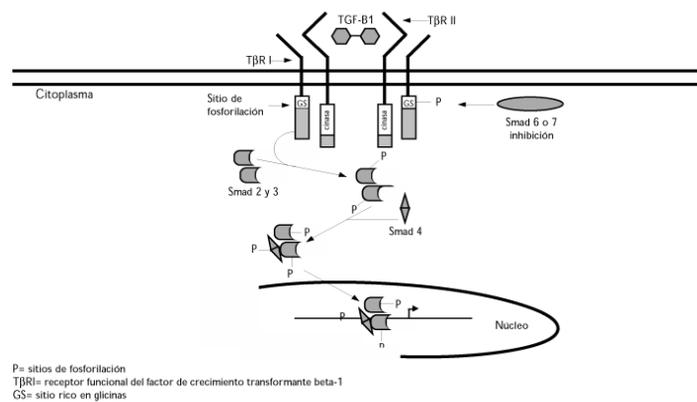


Fig.49 Modelo de la vía de transducción de señal inducida por el TGF- β . Fuente <http://www.insp.mx/salud/index.html>.

¹²¹ Ikushima H, Miyazono K. TGF-beta signalling: a complex web in cancer progression. Nat Rev Cáncer. 2010; 10:415-24.



7. Ciclo celular

El ciclo celular se regula por una competencia y un balance entre reguladores negativos y positivos de la proliferación, que determina cuando una célula prolifera, se diferencia o muere. El ciclo celular se regula de manera positiva para producir la proliferación celular, y de manera negativa para inhibirla. Entre las principales moléculas que regulan positivamente el ciclo celular se encuentran las proteínas cinasas dependientes de ciclinas (CDK), las ciclinas y los proto-oncogenes; y negativamente participan las proteínas supresoras de tumores y las proteínas inhibidoras de las CDK, entre otras. Una falla en la regulación del mecanismo de control del ciclo celular, como la activación o desactivación, la disminución o el aumento en la expresión o la mutación de las proteínas que controlan el ciclo celular, ocasiona una proliferación celular excesiva y como consecuencia, la aparición de un proceso maligno.

7.1 Fases del ciclo celular

Desde los primeros tiempos de la microscopía óptica se había observado que la división de una célula iba precedida de una serie de acontecimientos que se llamaron en su conjunto mitosis. A principios de los 50 se comenzó a utilizar la incorporación de P32 y técnicas de autorradiografía en los estudios sobre el DNA, descubriendo su duplicación, produciéndose este hecho en la interfase. Este hallazgo fue fundamental en la introducción del concepto del ciclo celular.

El ciclo celular es una serie ordenada de eventos en donde la célula crece, duplica su material genético y se divide para dar lugar a dos células hijas.¹²²

¹²² Murray AW, Kirschner MW. *Dominoes and clocks: the union of two views of the cell cycle.* Science 1989; 246:pp. 614-621.

El ciclo celular está formado por las fases G₁, en donde la célula crece y ésta puede responder al efecto de factores estimuladores o inhibidores de la proliferación; la fase S, en donde las células duplican su material genético; la fase G₂, en donde las células continúan creciendo y se preparan para la mitosis; y la fase M, en donde la célula se divide. (Fig.50)

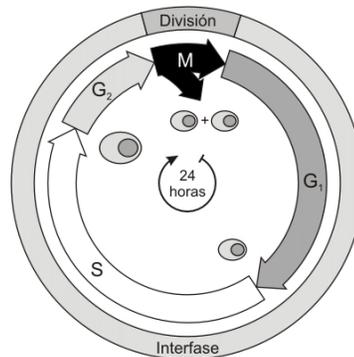


Fig.50 Fases del ciclo celular. Fuente <http://www.whfreeman.com/life/update>.

La duración de las distintas fases del ciclo varía considerablemente de unos tipos celulares a otros. Una célula rápidamente proliferativa en el ser humano completa su ciclo celular en 24 horas; de ellas, 11 corresponderían a la fase G₁, 8 a S, 4 a G₂ y aproximadamente 1 a M. En contraste, algunas células del organismo no sufren divisiones a lo largo de su vida, salen de la fase G₁ para entrar en otra etapa del ciclo llamada G₀ en que, aunque se mantienen metabólicamente activas, no se dividirán a menos que sean apropiadamente estimuladas por señales extracelulares. Durante la interfase las células transcriben genes, sintetizan proteínas y crecen en tamaño. Tanto la fase G₁ como la G₂ conceden un tiempo adicional para que se realice la duplicación de los orgánulos citoplasmáticos; si en la interfase solo se duplicara el contenido de DNA, las células hijas resultantes serían en cada división más pequeñas. El primer signo visible de que una célula está a punto de entrar en mitosis es la condensación de los cromosomas en el núcleo, acontecimiento que marca el final de la fase G₂.



Fase M: división celular

El ciclo celular de las células eucariotas culmina con la división celular en dos células hijas, que comprende la división nuclear o mitosis y la división citoplásmica o citocinesis. La mitosis es una secuencia continua de acontecimientos que clásicamente se divide en cinco etapas:

- a) La profase en la cual los cromosomas replicados se condensan y el huso mitótico comienza a formarse fuera de la membrana nuclear.
- b) La prometafase se caracteriza por la desaparición de dicha membrana.
- c) La metafase a lo largo de la cual los cromosomas se colocan en el ecuador del huso mitótico formando la placa mitótica.
- d) La anafase en la que las dos cromátidas hijas se separan y emigran hacia polos opuestos de la célula guiadas por los microtúbulos que componen el huso mitótico.
- e) La telofase que es el final de la mitosis, en ella se forma una membrana nuclear alrededor de cada grupo cromosómico resultante de la anafase.

Estas cinco etapas junto con la citocinesis o división citoplásmica forman la fase M del ciclo celular.

- Profase

La mayoría de las células animales tienen una estructura en su citoplasma llamada centrosoma integrada por un par de centriolos rodeados por un material pericentriolar electrodense y amorfo que es el centro organizador de microtúbulos del que, al inicio de la profase, emergen microtúbulos a modo de radiaciones que constituyen el denominado “áster”.

En la fase S del ciclo el centrosoma se duplica, y al comenzar la profase los dos centrosomas hijos se separan y emigran a polos opuestos de la célula.



Cada centrosoma arrastra su propio sistema de microtúbulos en la migración y, de la interacción de ambos sistemas, resulta el huso mitótico también llamado huso acromático. Además en esta fase desaparecen los nucléolos y se inicia la condensación de la cromatina en forma de cromosomas, integrados por dos cromátidas que son filamentos de DNA unidos por el centrómero. Las cromátidas van acortándose y engrosándose a medida que progresa la profase debido a la espiralización creciente de la molécula de DNA.

Durante la profase, en los cromosomas, aparece una estructura proteica llamada cinetocoro que será la encargada de que se produzca la unión de los cromosomas al huso. Cada cromosoma replicado consiste en dos cromátides hijas unidas entre sí a lo largo de su longitud que poseen una zona de constricción que se corresponde con una secuencia especializada de DNA llamada centrómero. Cada centrómero o constricción primaria del cromosoma, posee dos cinetocoros, uno a cada lado del mismo. Los cinetocoros experimentan atracción por los microtúbulos del huso y esta atracción hace que los cromosomas avancen hacia el huso mitótico y queden conectados a él. Cada cromátida establece conexión con uno de los polos del huso a través de los llamados microtúbulos cromosómicos o cinetocóricos (en contraposición a los microtúbulos polares que conectan ambos centrosomas confluyendo en la zona ecuatorial).

- Prometáfase

Durante esta etapa del ciclo las proteínas encargadas de estabilizar la membrana nuclear denominadas láminas nucleares sufren una fosforilación por acción de una quinasa que es Cdk mitótica, Cdk 1, llamada también p34cdc2. Como resultado, la envoltura se transforma en pequeñas vesículas desapareciendo como tal.



Este hecho hace posible el contacto físico entre el huso mitótico y los cromosomas duplicados, hasta entonces separados por la membrana. Los cromosomas migran al ecuador de la célula. Se forma el huso mitótico integrado por los microtúbulos de ambos centrosomas que están en contacto con los cromosomas. Dicho contacto se realiza a través del cinetocoro, estructura proteica que envuelve a los cromosomas a nivel de sus centrómeros. Cada cromátide establece conexión con uno de los polos a través de los llamados microtúbulos cromosómicos o cinetocóricos (en contraposición con los microtúbulos polares que conectan ambos centrosomas confluyendo en la zona ecuatorial).

- Metafase

La condensación cromosómica alcanza el máximo desapareciendo por completo la envoltura nuclear y los microtúbulos del cinetocoro se disponen paralelamente al huso. Los cromosomas alcanzan el ecuador del huso mitótico formándose la placa metafísica.

La naturaleza de las fuerzas que llevan a los cromosomas hasta ese punto no son del todo conocidas, pero parece que en este proceso están implicados una serie de movimientos que experimentan los microtúbulos de estiramiento y contracción en los que intervienen mecanismos moleculares como incorporación de tubulinas en los microtúbulos que unen los cromosomas al polo más próximo, y desprendimiento de tubulinas en aquellos microtúbulos en relación con el polo más alejado de los cromosomas. Una vez ahí los cromosomas oscilan ajustando continuamente su posición reflejo de la tensión a la que se ven sometidos que tiene como fin su perfecta alineación.



- Anafase

Al comienzo de esta fase por la acción de enzimas proteolíticas se rompen las conexiones existentes entre las dos cromátidas hijas que componen cada cromosoma duplicado. Cada una de ellas avanza, traccionada por los microtúbulos asociados al cinetocoro que se acortan perdiendo moléculas de tubulina, hacia los polos opuestos de la célula de manera sincrónica. Telofase La última etapa de la mitosis se inicia cuando los cromosomas hijos alcanzan los respectivos polos. Los microtúbulos de los cinetocoros desaparecen. La membrana nuclear se ensambla alrededor de cada grupo de cromosomas formándose los núcleos de las células hijas. Para ello, es necesario que proteínas del tipo de láminas de la envoltura nuclear que se fosforilaron durante la profase se defosforilen. Los cromosomas condensados se descondensan, se han formado dos nuevos núcleos y solo resta la citocinesis para completar la división.

- Citocinesis

El primer signo visible de la citocinesis en células animales es la aparición de un pliegue en la membrana citoplasmática. Esta invaginación se produce en un plano perpendicular al eje longitudinal del huso mitótico. Durante la anafase se forma un anillo contráctil, compuesto de actina y miosina, en relación a la invaginación de la membrana, esta estructura es transitoria, se ensambla al comenzar la citocinesis y a lo largo de la misma se hace cada vez más pequeño, para desensamblarse una vez que la célula se ha separado en dos.¹²³

¹²³García García V, Gonzalez Morales M.A., Bascones Martínez A. *Bases Moleculares del cáncer oral. Revision bibliográfica.* Av Odontostomatol 2005; 21-6: pp. 287-95.



7.2 Control del Ciclo Celular

Todo lo que ocurre en el ciclo celular tiene una secuencia determinada. Después de la mitosis y citocinesis (fase M) viene la fase G1, tras ésta comienza la replicación del DNA (fase S) seguida de la fase G2, así una y otra vez. Estos acontecimientos deben estar sujetos a un riguroso control. El sistema de control del ciclo celular se encarga de la activación de sistemas enzimáticos y otras proteínas que hacen que cada proceso se dé en su justo momento, de igual manera, los desactiva una vez que se ha completado, asegurando que no comience una fase sin haber finalizado la anterior.

Dentro del sistema de control se deben tener en cuenta las condiciones internas de la célula así como señales extracelulares que en ocasiones provienen de otras células vecinas. Entendido de esta forma, el control del ciclo celular juega un papel fundamental en la regulación del número de células de los tejidos del organismo y cuando éste falla, puede dar como resultado el desarrollo de neoplasias.

Los puntos de chequeo del ciclo celular.

El ciclo de división de una célula consiste en una secuencia de acontecimientos que se repite de forma ordenada y constante. Nunca debe comenzar un proceso sin que el anterior se complete, para ello existe todo un sistema de control que por diversos mecanismos asegura el correcto paso de la célula de una fase a la siguiente. Uno de estos mecanismos de control consiste en una serie de “frenos moleculares” que detienen el ciclo en determinados puntos con el fin de chequear las condiciones celulares externas e internas. Cuando dichas condiciones son favorables la célula continúa su avance a través del ciclo, en caso contrario, la progresión se detiene para dar tiempo a que cambie el entorno celular o para que se produzca la reparación de los defectos internos detectados.



Estos puntos son los “puntos de chequeo”, también conocidos como “checkpoints”. Actualmente están definidos tres:

- 1) Al final de la fase G1 se encuentra el llamado punto de chequeo de G1. En él se verifica que la célula reciba el estímulo de factores de crecimiento necesarios para la activación del ciclo, que no haya defectos en el DNA que podrían transmitirse a las células hijas y que su tamaño es el adecuado antes de que comience la fase S.
- 2) Otro punto de chequeo ocurre en la fase G2. Aquí se comprueba si la replicación del DNA se ha completado y si el tamaño celular es el adecuado para que comience la mitosis.
- 3) En la fase M existe un tercer punto de chequeo capaz de detener el ciclo en caso de que los cromosomas no se encuentren adecuadamente alineados en el huso mitótico.

Si son insuficientes para completar un ciclo éste se detiene, lo que significa que START supone un punto en el que la célula decide si puede afrontar o no una nueva división y donde se revisa si el tamaño que ha alcanzado es el suficiente para dividirse en dos, de manera que si es demasiado pequeña hará durar más tiempo la fase G1 para “darse” tiempo a crecer.

“START” se le conoce como punto de restricción o punto de chequeo de G1. En contraste con las levaduras los factores externos que lo regulan son las señales que provienen de los “factores de crecimiento” que se encuentran en el medio.

Una vez que la célula recibe el estímulo adecuado de dichos factores su destino es pasar a la fase S del ciclo, y seguirá avanzando a través de él incluso en su ausencia.



Cuando no recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la célula se detiene en el punto de restricción y entra en una fase de quiescencia denominada G₀, donde puede permanecer durante mucho tiempo sin proliferar y, aunque continúa siendo metabólicamente activa, su crecimiento y el porcentaje de proteínas que sintetiza es menor. Un requisito para superar el punto de chequeo G₂ es que la célula haya completado la replicación del DNA. El DNA no replicado genera una señal que detiene el ciclo para dar tiempo a que se complete el proceso.

Otro estímulo que en el punto de chequeo G₂ retrasa la entrada en mitosis es la existencia de DNA dañado. En este caso, la demora en la entrada en mitosis es utilizada por la célula para poner en marcha la maquinaria de reparación de DNA. El DNA dañado induce la síntesis de p53, el gen que codifica esta proteína se encuentra mutado en muchos cánceres humanos. La proteína resultante de esta mutación no tiene capacidad para detener el ciclo al final de G₁ en respuesta al DNA dañado, de manera que el material genético anormal se replica y pasa a las células hijas, aumentando en ellas la frecuencia de mutaciones y la inestabilidad génica, lo cual contribuye a facilitar el desarrollo de neoplasias.

Otro punto de chequeo menos conocido es el que ocurre al final de la mitosis (M checkpoint). Su importancia reside en que contribuye a mantener la integridad del genoma. En este punto se monitoriza la alineación de los cromosomas en el huso mitótico. Cuando la alineación no es perfecta no se puede asegurar la distribución por igual de los mismos entre las dos células hijas, por ello, el ciclo se detiene en metafase para dar tiempo a que la placa mitótica se forme antes de que ocurra la segregación de los recién duplicados cromosomas. Para esta segregación es necesaria la proteólisis de proteínas que mantienen unidas las cromátides (cohesinas). En esta proteólisis interviene el complejo APC (Anaphase Promoting Complex).

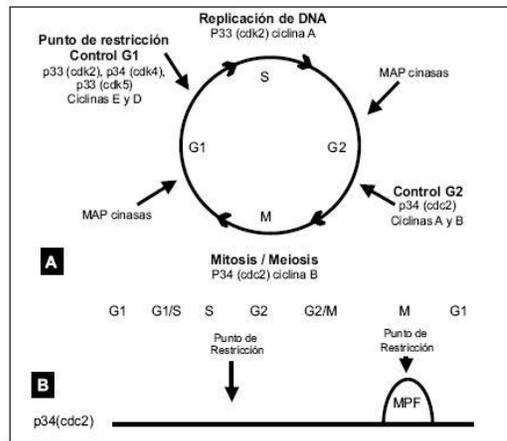


Fig.51 Representación esquemática del ciclo celular y sus puntos de control. Fuente Rev. invest. clín. v.58 n.1 México ene./feb. 2006.

Los puntos de control del ciclo celular son rutas reguladoras (Fig.51) que controlan el orden y el tiempo de transición del ciclo celular, y aseguran que etapas críticas, como la replicación del DNA y la segregación de cromosomas, sean completados con alta fidelidad. Los puntos de control responden al daño con parada del ciclo celular para que la célula disponga de tiempo para la reparación e induciendo la transcripción de genes que faciliten la reparación. La pérdida de puntos de control da como resultado inestabilidad genómica y se han implicado en la evolución de células normales en células cancerosas (Fig.52). Los sistemas de control detienen el ciclo celular, bien estimulando las vías inhibitoras, o bien inhibiendo las vías activadoras.

Categoría	Gen*	Función	Alteración
I	c-ras, c-myc, c-abl, c-Src, c-fos, c-jun, c-ets	Factores de transcripción y transducción	Aumento de su función
II	p53, Rb, APC1, MPC1, p16, p21, p27, W1	Puntos de control del ciclo celular. Crecimiento y proliferación	Degradación o pérdida de la función
III	A) bcl-2, bax	Inhiben apoptosis	Expresión ganancia de la función
	B) p53, c-myc, factores solubles como TNF y FAS	Inducen apoptosis	Degradación o pérdida de la función

* Incluye a proto-oncogenes, oncogenes y genes supresores

Fig.52 Categoría de Genes celulares involucrados en el ciclo celular y en el desarrollo de Cáncer. Fuente Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer: perspectivas terapéuticas Salud Pública Méx 1997; Vol. 39(5):451-462.



7.3 Acción de las CDK en la Regulación del Ciclo Celular

Entre las proteínas regulatorias positivas más importantes se encuentran las ciclinas, que constituyen la subunidad regulatoria de otras proteínas relacionadas conocidas como proteínas cinasas dependientes de ciclinas (CDK).¹²⁴ Las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas y de las CDK favorecen la proliferación celular.

Estos complejos ciclina-CDK son los reguladores clave para la transición de una fase a otra en el ciclo celular. Cuando las células salen del estado quiescente y entran a la fase G1, se induce la expresión de las ciclinas del tipo D y E. Al inicio de la síntesis del ADN en la fase S, se sintetiza la ciclina A seguida por la síntesis de la B, que ocurre durante el intervalo entre la fase S y la fase G2, degradándose ambas al final de la mitosis.

La ciclina B/CDK1 controla el paso de la fase G2 a la fase M.²⁰ Cuando la célula entra en fase G2, se sintetiza ciclina B y se une a CDK1, formándose el complejo ciclina B/CDK1, cuya actividad es indispensable para que las células pasen a la fase M. Este complejo se activa por fosforilación y la cinasa activa fosforila a varias proteínas involucradas en:

- Mitosis
- Replicación del DNA
- Despolimerización de la lámina nuclear
- Formación del huso mitótico

¹²⁴ Pines J. *Cyclins and cyclin-dependent kinases; take your partners*. Trends Biochem Sci 1993; 18:pp. 195-197.

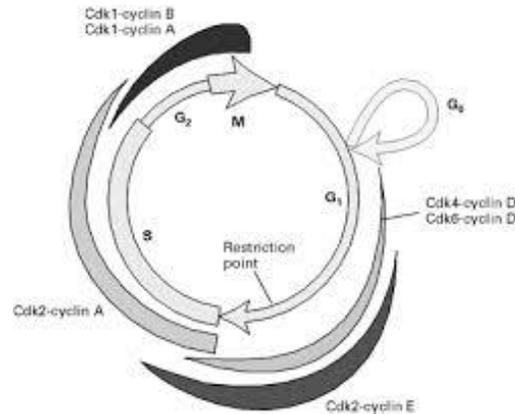


Fig.53 Papel de las ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas e inhibidores del ciclo celular. Fuente http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04_regeneracion/06ciclinas.htm.

El resultado final de todos los estímulos promotores del crecimiento es que las células en reposo entran en el ciclo celular. La progresión ordenada de las células a través de las distintas fases del ciclo depende de las ciclinas, de las cinasas dependientes de las ciclinas (CDK) y de sus inhibidores (entre otros, el p27 y el p16) (Fig.53).

La sobreexpresión de p27 (inhibidor de las CDK) puede inducir la apoptosis en células cancerosas a través del aumento de la expresión de bax, de ese modo actuando en contra de la progresión tumoral. Sin embargo, la reducción en la expresión del p27, se correlaciona con una pobre supervivencia en pacientes con varios tipos de carcinomas. La ausencia de p16 en la mayoría de los carcinomas de células escamosas constituye un evento temprano en la tumorigénesis. Un ejemplo de este tipo de alteración es la mutación del gen p16. El gen p16 se encuentra localizado en el cromosoma 9p21. Este gen codifica la síntesis de la proteína p16 relacionada con el ciclo celular.

Su función en la inhibición de las ciclinas dependientes de cinasas 4 y 6, impidiendo la fosforilación de la pRb e impidiendo la progresión del ciclo celular desde la fase G₁ a la fase S.



Las alteraciones del gen p16 pueden dar lugar a la falta de proteínas, o a proteínas no funcionantes, perdiendo la célula este importante mecanismo de control del ciclo celular.

Además los complejos activos de CDK son regulados por la unión a inhibidores de las CDK (p21 y p27) y por otras cinasas y fosfatasa. Los inhibidores controlan el ciclo celular equilibrando la actividad de las CDK. Las variaciones en la concentración de estos inhibidores pueden alterar la secuencia normal del ciclo celular.

En la interfase G1-S la célula puede optar por la replicación del genoma, o bien por entrar en estado quiescente o por diferenciarse. Uno de los principales controles que intervienen en este paso es el grado de fosforilación de la proteína del retinoblastoma o Rb. El Rb secuestra a los miembros de la familia de los factores de transcripción E2F inactivándolos durante G₀ y G₁. A lo largo de la fase G₁, las ciclinas de la clase D se acumulan y activan a determinadas CDK, las cuales fosforilizan a Rb y rompen la unión con los E2F. A su vez, los E2F activados estimulan la transcripción de varios genes que son necesarios para el paso a la fase S.

7.4 Apoptosis (Muerte celular programada)

Durante la historia, la muerte celular fisiológica ha sido conocida por varios nombres. Virchow, en 1858, fue el primer investigador en describir los procesos de muerte celular y, basándose sólo en parámetros macroscópicos, los definió como degeneración, mortificación y necrosis. En 1879, utilizando observaciones microscópicas se introducen los términos *Karyorhesis* y *Karyolysis*, que hacen referencia a la desintegración y desaparición del núcleo, diez años más tarde, Arnheim, propone los términos piknosis y marginación de la cromatina. Pero no fue hasta 1972 cuando Kerr, Wyllie y Currie implantan el término «apoptosis».



Características morfológicas

Los procesos apoptóticos se caracterizan por cambios morfológicos como:

- Aumento brusco de la densidad intracelular. El retículo endoplasmático se dilata, formando vesículas y fusionándose con la membrana plasmática, eliminando así su contenido al medio extracelular. Esta rápida, pero selectiva, salida de fluidos e iones intracelulares se encuentra mediada por transportadores iónicos (cotransportador cloro-potasio-sodio, que inhibe la pérdida de agua y sodio de las células afectadas).
- Incremento moderado, pero sostenido, de la concentración de calcio libre citoplasmática ($[Ca^{+2}]$), diferencia clara frente a los procesos de necrosis, donde su aumento es drástico.
- Cambios en la composición de la membrana celular. Translocación de grupos glicanos a la superficie celular que van a actuar como señal de reconocimiento, permitiendo la unión de fagocitos y, de esta manera, evitando la liberación del contenido celular y la posible reacción de inflamación.
- Alteración en la conformación de elementos del citoesqueleto. Como consecuencia aparece una deformación, resultado de la actividad de las proteasas, modificándose el transporte intracelular retrógrado de factores de crecimiento y de proteínas.
- Aumento y activación de la síntesis de determinadas proteínas necesarias en las rutas metabólicas de los procesos de muerte celular.
- Condensación y fragmentación de la cromatina, por acción de endonucleasas endógenas, en fragmentos denominados oligonucleosomas.



Vías de Inducción de Apoptosis

Dos vías de inducción de apoptosis:

- Vía extrínseca o vía de los receptores de muerte.
- Vía intrínseca o vía de la mitocondria ambas vías tienen conexión posterior en la etapa de activación de las caspasas.

A. Vía Extrínseca(Fig.54)

Extrínseca o de los receptores de muerte, recibe señales pro-apoptóticas desde el exterior y de las células vecinas. Participan dos familias de receptores: la proteína Fas (CD95) y el factor de necrosis tumoral (TNF), se unen con su ligando: Fas L o TNF R1.

Se une un complejo de señalización inductor de muerte (DISC), se activa la caspasa 8 (iniciadora) está activa las caspasas efectoras.

B. Vía Intrínseca (Fig.54)

Intrínseca o mitocondrial:

Se ejecuta principalmente en respuesta a daño en el DNA y estrés celular. Dentro de la mitocondria se encuentran proteínas pro-apoptóticas, es muy relevante la ubicación del citocromo C.

Las proteínas de la familia de Bcl-2 son esenciales en la regulación de esta vía. Se forma el Apoptosoma (Citocromo C+Apaf-1+caspasa 9).

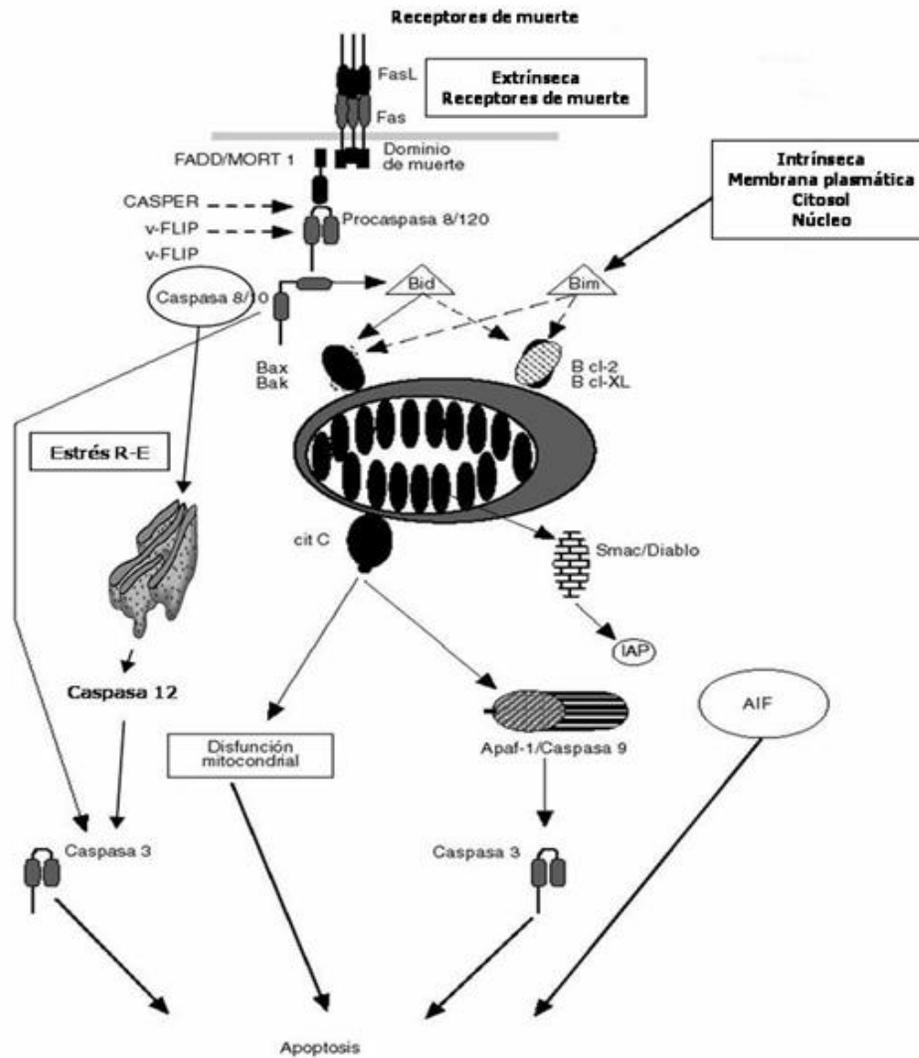


Fig.54 Esquema de la vía extrínseca de Apoptosis/Vía Intrínseca de la Apoptosis.

Fuente: fig.cox.miami.edu/255/255hist/255history.htm.



7.5 Función de la Proteína p53 como supresora de tumores

En 1990 se demostró que la proteína p53 se hallaba ausente en una rara enfermedad genética caracterizada por la presencia de múltiples tumores llamada Síndrome de Li Fraumeni. Posteriormente se demostró que en diversos tumores humanos podía hallarse la expresión alterada de este gen. Hoy se conocen alrededor de 1000 mutaciones diferentes que pueden afectarlo de las cuales el 80% corresponden a mutaciones puntuales y el resto a alteraciones en la pauta de lectura. Los tumores con alteración de p53 son altamente invasivos es decir con gran nivel metástasis y en general son más resistentes al tratamiento que otros tumores.

Su función consiste en responder a situaciones en que las condiciones no son adecuadas para el progreso del ciclo en el punto de control G1/S. La activación de p53 se produce por fosforilación y desencadena la síntesis de factores de transcripción. El p53 es imprescindible cuando se requiere la aplicación de frenos de emergencia, como cuando la radiación, la luz UV o las sustancias químicas mutágenas dañan el ADN. El gen p53 bloquea también la angiogénesis. La angiogénesis se relaciona con el grado y el estado del tumor y el pronóstico del cáncer. Los tejidos normales y adenomas poseen una angiogénesis baja, mientras que en cáncer la angiogénesis aumenta en relación al estado y grado del tumor.¹²⁵

Esta pausa permite que la célula tenga tiempo para reparar la lesión del ADN. Además, p53 ayuda a ese proceso de manera directa, induciendo la transcripción de GADD45, una proteína que interviene en la reparación del ADN. Si la reparación del ADN es satisfactoria, p53, activará a un gen denominado mdm2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo del ciclo celular.

¹²⁵ Ho C.C, Yang X.W, Lee T.L, Liao P.H, Tsai C.H, Chou M.Y. *Activation of p53 signaling acetylsalicylic acid-induced apoptosis in OC2 human oral cancer cells.* Eur J of Clinical Inv 2011; 33: pp. 875-82.



Si no se logra reparar la lesión del ADN, la proteína p53 normal, enviará a la célula al cementerio, induciendo la activación de los genes promotores de la apoptosis. Los genes que responden a las órdenes de muerte celular emanadas de p53 son bax e IGF-BP3. Bax se une y contrarresta a la proteína bcl-2, un inhibidor de la apoptosis. Se ha demostrado que en los carcinomas orales de células escamosas existe un descenso de la expresión de bcl-2.¹²⁶⁻¹²⁷

Existen mecanismos que pueden inactivar las funciones del gen p53. Las proteínas transformadoras de varios virus DNA, entre ellas la proteína E6 de los virus del papiloma humano, el virus de Epstein-Barr y el virus del Herpes simple tipo 6 y 8, pueden unirse y degradar a p53. Usualmente, la p53 se expresa en niveles bajos en los tejidos normales, con unas 5.000 copias por células. Las proteínas mutadas tienen una vida más prolongada, de hasta 48 horas, en comparación con los 5 a 30 minutos de la proteína. Esto favorece la acumulación de la proteína y su detección mediante métodos inmunohistoquímicos. Sin embargo, no todas las mutaciones se acompañan de una sobreexpresión de la proteína.

Por todo ello la determinación inmunohistoquímica puede conducir a estimaciones incorrectas, que deben complementarse por métodos moleculares tales como la secuenciación tras la realización de una PCR o un análisis SSCP, el cual, es capaz de detectar eficientemente el 90% de las mutaciones del p53.

¹²⁶ Whyte PR, Warnakulasuriya KAAS, Jhonson NW, Gupta RB, Daftary DK, Mehta FS. *P53 expression in oral precancer as a marker for malignant potencial.* J of Oral Pathol & Med.

¹²⁷ White DA, Broton C.E, Shillitoe E.J. *The unexplained survival of cells in oral cancer: what is the role of p53?* J Oral Pathol Med 2009; 31: pp. 125-33.



El que exista inmunorreactividad para el p53 en las lesiones displásicas, en las leucoplasias orales con y sin displasia, en el carcinoma in situ, así como en las áreas mucosas de apariencia normal de los márgenes periféricos de los carcinomas, permite sugerir que la expresión del p53 es un hecho muy precoz en la transformación neoplásica, probablemente en asociación a otros factores tales como la infección HPV o el hábito del tabaco, y que su identificación podría ser de utilidad clínica a la hora de predecir qué pacientes tienen riesgo de progresión neoplásica, estableciéndose como un posible biomarcador en el diagnóstico precoz de esas neoplasias.¹²⁸⁻¹²⁹

La radiación y la quimioterapia, los dos tipos más frecuentes del tratamiento del cáncer, ejercen sus efectos induciendo una lesión del ADN y la consiguiente apoptosis. Los tumores que conservan genes p53 normales tienen mayores probabilidades de responder a estos tratamientos que los portadores p53 mutantes.

Aunque el mecanismo de acción de la p53 es a través de regulación positiva o negativa de transcripción génica, su papel biológico es probablemente el de proteger a la célula del daño del ADN por agentes físicos y químicos mediante el retraso del ciclo celular hasta que el daño se repare o bien si este mecanismo falla, mediante la inducción de la muerte programada o apoptosis. Se han detectado mutaciones en el 50% de los cánceres humanos, las mutaciones en p53 son las alteraciones más frecuentes en los carcinomas de cabeza y cuello y si bien la sobreexpresión de la proteína se asocia a la acumulación de la forma mutada de ésta, puede existir mutación sin sobreexpresión y situación inversa.

¹²⁸ López-Martínez M, Anzola M, Cuevas N, Aguirre J.M., Martínez de Pancorb M. *Aplicaciones clínicas del diagnóstico de las alteraciones de p53 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (p53 3n 3l CRCC)*. Med. Oral 2002; 7:pp. 108-20.

¹²⁹ González-Moles M.A, Galindo P, Gutiérrez I, Rodríguez-Archilla A, Ruiz-Ávila I, Sánchez-Fernandez E. *Significance of p53 expression in non-tumoral epithelium adjacent to oral squamous cell carcinomas*. The J or Laryngol and Otol 2002; 116: pp. 355-58.



Las alteraciones de p53 son un fenómeno temprano en la transformación neoplásica en los carcinomas escamosos de la cavidad oral. Se relaciona el consumo de alcohol y especialmente de tabaco con las mutaciones en la secuencia del gen y su mecanismo íntimo estaría mediado por algunos carcinógenos del tabaco como benzopirenos y nitrosaminas que provocarían transversiones de bases nitrogenadas del gen.

Las lesiones preneoplásicas también son portadoras de alteraciones de p53, lo que sugiere que las alteraciones de p53 facilitan el fenotipo maligno es un hecho precoz. Desde el punto de vista clínico también es importante la valoración de p53 de cara a la detección precoz de recidivas, y si aquellos pacientes con la misma mutación en los bordes de resección que en el tumor presentan una mayor tasa de recidivas locales, el determinar la existencia de mutaciones en los bordes de resección indicaría la necesidad o al menos la conveniencia de asociar un tratamiento coadyuvante. En términos generales se puede decir que la mutación de P53 se correlaciona con un fallo para inducir o bien la parada del ciclo celular en la fase G1 o bien la apoptosis.

En más del 60% de los carcinomas escamosos de la cavidad oral se han detectado mutaciones del gen p53. Parece, por tanto, que la presencia de la proteína p53 está estrechamente asociada a la malignidad, ya que en la mucosa oral normal o con lesiones benignas, la expresión de la proteína p53 es frecuentemente negativa. Sin embargo, la demostración inmunohistoquímica de la proteína p53 no se debe asumir como un marcador absoluto de mutaciones del gen p53 en el cáncer oral, puesto que esta expresión puede ser el resultado de la estabilización de la proteína p53 no mutada. Esta última está producida en respuesta a las órdenes del gen p53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17.



Se sabe que un número importante de genes implicados en el control del crecimiento son transcritos (activados) de manera dependiente de p53. P53 induce la transcripción del gen p21 y del gen bax, y se sabe que los productos proteicos de estos genes juegan papeles clave en el control de la proliferación celular y de la apoptosis. Aunque el ARN mensajero del gen p53 está presente en todos los tejidos adultos, la proteína p53 salvaje (normofuncionante) es virtualmente indetectable por técnicas inmunohistoquímicas debido principalmente a su corta vida media.

Este incremento de p53 salvaje inhibe la entrada de la célula con ADN lesionado de la fase S del ciclo celular, anulando el ciclo celular. Por este mecanismo se previene la acumulación de ADN lesionado en las generaciones siguientes. Además, la detención del ciclo celular vía incremento de la proteína p53 salvaje confiere una ventaja proliferativa a las células de la vecindad que no tienen dañado su ADN y que presentan bajos niveles de p53. De esto se deduce que cuando la proteína p53 funciona normalmente constituye un sistema muy eficaz en la protección de la integridad del ADN del organismo.

El arresto del ciclo celular mediado por p53 se produce en los puntos de transición de G1 a S y en el paso de G2 hacia M. Estos puntos de chequeo del ciclo celular son esenciales para prevenir tanto la replicación del ADN dañado (arresto en G1) como en la reparación de cromosomas dañados (arresto en G2), aunque este último punto está menos demostrado. Además de esta función de inhibición de la proliferación celular, permitiendo la reparación del ADN, la proteína p53 también es responsable de la inducción de apoptosis en células con lesiones irreparables en el ADN.



Mediante análisis de secuenciación y por inmunohistoquímica se ha demostrado que las células progenitoras pueden desarrollar mutaciones del gen p53, con expresión alterada de la proteína, que pueden ser transferidas a las células hijas formando agrupaciones de células portadoras de la alteración genética, denominadas parches (<200 células).

La aparición de un parche con mutación de p53 en el epitelio oral presumiblemente es la primera manifestación del CEC.¹³⁰

La pérdida del control del ciclo celular mediada por la mutación de p53 confiere una ventaja proliferativa a las células del parche que da lugar a la expansión de una población clonal de células progenitoras ampliando el número de células diana sobre las que pueden actuar nuevos eventos oncogénicos.

De esta forma el parche se expande lateralmente transformándose en un campo precanceroso genéticamente alterado que, por definición, no es invasivo y puede extenderse a áreas muy amplias de la cavidad oral.¹³¹⁻¹³²

Este último mecanismo es el responsable más directo de la resistencia de muchos cánceres a agentes químicos y radioterapéuticos. En consecuencia las células con p53 mutada serían más resistentes a terapias que dependen del daño del ADN, para matar las células cancerosas. Aunque el mecanismo de acción no está totalmente determinado se baraja la posibilidad de que se produzca una ausencia de apoptosis, o que aparezca o no un receptor transmembrana que permita el paso del fármaco al interior de la célula y cuya transcripción depende del p53.

¹³⁰ Van Houten VMM, Tabor MP, Van den Brekel MWM et al. *Mutated p53 as a molecular marker for the diagnosis of head and neck cancer*, J Pathol 2010; 198: pp. 476-86.

¹³¹ Gasco M, Crook T. *The p53 network in head and neck cancer*. Oral Oncol 2003; 39: pp. 222-31.

¹³² Bagan JV, Murillo J, Poveda R et al. *Proliferative verrucous leukoplakia: unusual localizations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs*. Oral Oncol 2004; 40: pp. 440-3.



Una nueva perspectiva en el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello se ha abierto al utilizar la transferencia génica de p53 normal vehiculizada mediante adenovirus y los estudios realizados sobre líneas celulares cancerosas orientados a tratar los focos microscópicos tumorales que permanecen tras la cirugía, mediante la detención del crecimiento tumoral a través de inducción a apoptosis, han sido prometedores en este sentido.

8. Metas Genómicas

Hasta el momento presente, éste método únicamente se ha empleado en el tratamiento de la leucemia promielocítica. Con respecto al gen p53 alterado, se podría conseguir su regeneración mediante la infección de las células tumorales con vectores virales o liposomales que tratasen de recuperar la actividad normal de este gen.

También se han empleado adenovirus asociados a un p53 normal con el objeto de promover la apoptosis de las células cancerosas. Por último, también se han empleado en estos tumores vectores transferrina liposomales, como métodos para transferir la proteína normal p53 a las células radios resistentes.

8.1 Propuestas Futuras en el Tratamiento de Carcinoma Epidermoide de cabeza y cuello

En el momento actual, el tratamiento de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (CEC) presenta un carácter multidisciplinar, implicando la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En los últimos 10 años se han logrado avances en la calidad de vida de los pacientes afectados, y mejoras en su supervivencia. Con la aparición de los nuevos regímenes de tratamiento, que combinan quimioterapia y radioterapia, los porcentajes de conservación de órgano han alcanzado cifras próximas al 80%.



Sin embargo, un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados en estadios III y IV, así como la gran mayoría de los pacientes con recidiva suelen tener un peor pronóstico. La introducción de nuevas terapias dirigidas por los crecientes conocimientos en la biología molecular de estos tumores debería contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes. Bajo este planteamiento se han propuesto varias estrategias como potencialmente eficaces, y un número importante de éstas se han incluido en ensayos clínicos. El desarrollo de las nuevas dianas moleculares para el tratamiento de los diferentes tipos de tumores ha adquirido un carácter exponencial en los últimos años. Algunas estimaciones dan cifras superiores a 1.000 moléculas diferentes en distintas fases de desarrollo como potenciales fármacos antitumorales.

La biología molecular de estos tumores sugiere que determinadas rutas de señalización intracelular son fundamentales para la génesis y posterior progresión de esta enfermedad. Estas rutas van desde los factores de crecimiento y sus receptores hasta las proteínas implicadas en el control del ciclo celular, pasando por otras implicadas en la transducción de señales, en el control de la muerte celular programada (apoptosis), de la angiogénesis o de los fenómenos inflamatorios intratumorales. Muchas de estas rutas han servido, y sirven, como objetivos para los nuevos tratamientos. La modulación farmacológica de los sistemas de señalización celular puede, además, realizarse a otros niveles distintos de la interacción receptor-mensajero. Se trata en este caso de interferir específicamente en las actividades de componentes clave de la cascada de señalización intracelular.

Un campo enorme de interés es el de las enzimas que fosforilan (quinasas) o desfosforilan (fosfatasa) a otras proteínas, que es una estrategia utilizada en biología para modificar temporalmente su actividad, localización o estabilidad. En el caso de las quinasas, un área experimental muy activa, es la búsqueda de inhibidores de tirosina-quinasa asociadas a receptores de factores de crecimiento relacionados con el cáncer.



Muy recientemente, el mejor conocimiento del papel celular y de la estructura de una tirosina quinasa denominada Abl ha conducido al descubrimiento de un nuevo fármaco, denominado Glivec, que ya ha demostrado ser de gran eficacia en el tratamiento de cierto tipo de leucemia y de cáncer. En definitiva, el estudio del campo de la comunicación celular va a ser clave en el futuro para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Una de las grandes ventajas que ofrecen los CEC, frente a tumores de otras localizaciones, para el desarrollo y aplicación de nuevos tratamientos, es su accesibilidad para la toma de biopsias, así como para la aplicación de terapias intratumorales. Para avanzar en esta formidable tarea será necesario, sin duda, un mejor conocimiento de las redes de interacción funcional entre genes y proteínas, y de su control por los sistemas de señalización celular. Tendremos que entender mejor cómo se genera especificidad y complejidad en las distintas cascadas de transducción de señal, comprender cómo la célula integra las distintas señales que recibe en el tiempo; los patrones de localización subcelular de los mensajes generados, las fluctuaciones espacio-temporales de la señal, o qué determina la amplitud y la duración de la activación de los sistemas de señalización celular.

Es fundamental la información sobre los genes que son críticos para modificar el estado fisiológico normal y provocar la patología. Para identificarlos existen dos grandes aproximaciones: los estudios de asociación genética, cuando puedan establecerse claramente en humanos; y los estudios de modificación de la expresión génica en modelos animales mediante disrupción o modificación génica, o las nuevas tecnologías de RNA de interferencia.



9. Conclusiones

En México existe un sub-registro de casos de Carcinoma Epidermoide de cabeza y cuello. Cada año aumenta la incidencia de carcinomas epidermoides en sus diferentes modalidades. El Registro Nacional de Neoplasias (México) menciona que el CEC ocupa el primer lugar en los hombres y el tercero en las mujeres. El número de casos de cáncer de piel se incrementa cada año debido a la poca educación vinculada con el uso de protectores solares. Es importante difundir el daño que ocasiona la radiación solar desde etapas tempranas de la vida.

El mejor conocimiento de los procesos de señalización implicados y alterados en los distintos procesos fisiológicos y patológicos permite también utilizarlos como dianas de fármacos.

La habilidad de las células normales para detener el ciclo celular después de sufrir un daño al ADN, es crucial para el mantenimiento de la integridad genómica. Cuando los genes que controlan el ciclo celular se alteran, las células proliferan y se produce el cáncer. El cáncer representa la pérdida del control de la proliferación en un determinado tipo celular. Es un fenotipo múltiple en donde se presentan defectos en cientos, si no es que en miles de genes, que llevan a una enfermedad invasiva y letal.

Para sacar el mayor partido posible a esta información tendremos que conocer, cada vez mejor, los cambios concretos en la expresión génica y las alteraciones fenotípicas reales asociadas a las patologías humanas, utilizando para este objetivo las nuevas metodologías genómicas.



10. Bibliografía

1. Philip Sapp, J. Eversole, R Lewis. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Madrid España. Edit. Harcourt, 2008. pp. 174-176.
2. Bascones A, Seoane JM, Aguado a, Suárez Quintanilla JM. Cáncer y Precáncer Oral: Bases clínico-quirúrgicas y moleculares. Ediciones Avances. 2003. pp. 43-60.
3. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral Leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study. *Cáncer* 1984; 53: pp. 563-8.
4. Hahn d, Weinberg A R. The Hallmarkers of Cancer. *Cell* 200; 100: pp. 57-70.
5. Peniche A, Peniche J. Carcinoma epidermoide. Estudio epidemiológico de 389 casos estudiados en el Hospital General de México, S.S. de 1975-1992. Tesis de Posgrado, UNAM, 1993.
6. Peniche A. Carcinoma epidermoide. En: PAC Dermatología. Dermatología oncológica. Libro 9. Sociedad Mexicana de Dermatología. México: Intersistemas, 2002; pp. 40-47.
7. Peniche J. Tumores de la piel. En: Saúl A (ed). Lecciones de dermatología. 14a ed. México: Méndez Editores, 2001; pp. 611-688.
8. Chandau A, Adams G, Smith A.S.H. Factor affecting survival on patients with oral cáncer; an Australian perspective. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34. pp. 514-20.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cáncer J Clin* 55: pp.74–108.
10. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). México, DF: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 2011.
11. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Epidermoide de Cavidad Oral, GPC Guía de Práctica Clínica, IMSS-323-10.
12. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Jan; 122(1):pp. 44-51.
13. Cáncer oral. Juan Carlos de Vicente Rodríguez. Inibsa y Fundación Central Española. 2007.
14. Cáncer oral. Juan Carlos de Vicente Rodríguez. Inibsa y Fundación Central Española. 2007.
15. Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race of patients. *J Am Dent Assoc*. 1976 Mar; 92 (3):pp. 571-4.
16. Varveri RL, Gali A, Castro de Avezedo MA, Bordoni NE, Aprendizaje, retención y estrategia docente. *Rev Asoc Odont Argen* 2010; 73: pp. 89-92.
17. Neville B, Day TA. Oral Cancer and precancerous lesions. *Cáncer J Clin* 2002; 52: pp. 195-215.
18. Philip Sapp, J. Eversole, R Lewis. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Madrid España. Edit. Harcourt, 2008. pp. 179-180.
19. Registro Histopatológico de Neoplasias malignas, México, D.F, Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud, 2012.



20. Rioboo M, Bascones A. Factores de Riesgo de la Enfermedad Periodontal: Factores genéticos. Madrid. Avances en Periodoncia. 2005; 17(2):pp. 69-77.
21. Peniche A, Peniche J. Carcinoma epidermoide. Estudio epidemiológico de 389 casos estudiados en el Hospital General de México, S.S. de 1975-1992. Tesis de Posgrado, UNAM, 1993.
22. Spadari F, Bruno E, Salvato A. (Oral cavity diseases in HIV and AIDS infections. Clinical, preventive and therapeutic aspects). *Minerva Med.* 1997 Nov; 88(11):pp. 441-57.
23. Moreno L.A. Cerero R, Arriola P, Esparza G, Brezmes A. Incidencia del cáncer orofaríngeo en la comunidad autónoma de Madrid. *Arch Odontostom* 1996; 12: pp. 43-9.
24. D'Orazio J, Jarrett S, UV Radiation and the Skin, *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, pp. 12222-12248.
25. <http://www.nci.nih.gov>.
26. Freedberg IM, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's: Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999; pp: pp. 1555-98.
27. Freedberg IM, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's: Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill 1999: pp. 823-914.
28. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre Carcinoma Basocelular. Carcinoma Espinocelular. Guía de recomendaciones, 2005; pp. 19-38.
29. De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Fierro L. Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx and larynx, *Cancer* 2009; 70-3: pp. 679-82.
30. Rhohtaji N, Kaur J, Srivastava A, Ralhan R. Smokesless tobacco (khaini) extracts modulate gene expression in epithelial cell culure from an oral hyperplasia. *Oral Oncol* 2005; 41: pp. 806-820.
31. Warnakularuiya K.A.A.S, Ralhan R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco a review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: pp. 63-77.
32. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: A review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting [serial on line] 1996 May [citado en 2010 Sep]; 1(1): [24 screens].
33. Schulz M, Reichart PA, Ramseier CA, Bornstein MM. Smokeless tobacco: a new risk factor for oral health: A review *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2009; 119(11): pp. 1095-109.
34. Patricia Pérez Ríos Ma, Pérez Carrillo E, Becerril Ramírez A y Ocampo Ocampo A. Importancia de la Prevención y Detección de las lesiones bucales por uso de tabaco. *Serv de Estomatología de la Unidad de Dermatología Hospital general de México* 2003.
35. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos / Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial / Institutos Nacionales de la Salud. *La Salud Oral en los Estados Unidos: Informe del Cirujano General Resumen Ejecutivo*. Rockville: MD; 2000.
36. Zappacosta B y cols. Inhibition of salivary enzymes by cigarette smoke and the protective role of glutathione. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21(1): pp. 7-11.
37. Carretero Peláez MA, Esparza Gómez GC, FigueroRuiz E, Cerero Lapiedra R. Alcohol-containing mouthwashes and oral cáncer. *Critical analysis of literature. Med Oral.* 2004 Mar-Apr; 9(2):120-3, pp. 16-20.



38. Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Domínguez-Rojas V. Risk of oral cancer associates with tobacco smog, alcohol consumption and oral hygiene: A case- control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol* 2000; 36: pp.170-4.
39. Figuero-Ruiz E, Carretero-Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza Gómez G, Moreno-López LA, Efectos del alcohol etílico en la cavidad oral: relación con el cáncer oral. *Med Oral. Med Oral* 2004; 9: pp.14-23.
40. Carretero Peláez M.A, Esparza Gómez G.C, Figuero Ruiz E, Cereco Lapiedra R. Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. *Análisis crítico de la literatura. Med Oral* 2004; 9: pp.116-23.
41. Levi F, Pasche C, Lucchine F, Bosseti C, La Vecchia C, Precessed meat and the risk of selected digestive tract and laryngeal neoplasm in Switzerland. *Ann Oncol* 2004; 15: pp.346-9.
42. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Diet and risk of cancer of puper aerodigestive tract-II. *Nutrients. Oral Oncol* 2010; 35: pp.22-6.
43. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology* 2009; 45: pp.340-50.
44. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, GarramoneM, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed.* 2006 Aug; 77(2):pp.118-23.
45. Van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargetedtherapy of cancer by lycopene. *Cáncer Lett.* 2008 Jun 26.
46. Sumemersgill K F, Smith M E, Kirchner L H, Haugen H T, Turek P L. p 53 polymorphsm, human papillomavirus infection in the oral cavity, an d oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral athol Oral Radiol Endod* 2012; 90: pp.334-9.
47. Gonzalez-Moles M.A, Galindo P, Gutierrez J, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Sanchez-Fernandez E. Expression or the p53 protein in oral squamous cell carcinomas associates with Epstein-Barr virus. *Microb* 200; 102: pp.147-54.
48. Yeudall W. A, Paterson I.C, Patel V, Prime S.S. Presence of Human Papillomavirus Sequences in Tumour-derived Human Oral Keratinocytes Expressing Mutant p53. *Oral Oncol Eur J Cáncer* 2009; 31B: pp.136-43.
49. Bascones A. SJM, Aguado A., Suárez J.M. Cáncer y precáncer oral. Bases clínico-quirúrgicas y moleculares. Ediciones Avances.1ª Edición. 2012.
50. Lodi G, Rimondini L, Zuppiroli A, Sardella A, Carrasi A. Attitude Towards Smoking and Oral Cáncer Prevention among Northern Italian Dentists. *Oral Oncol* 2010; 33: pp.100-4.
51. Lockhart PB, Norris CM, Puliam C. Dental Factors in the Genesis of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Oral Oncol* 2010; 34: pp.133-9.
52. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf>.
53. El Cáncer en México 2011; 1-5 (acceso 14-11-10).
54. American Cancer Society (ACS): Information and Resources for Cancer. 2012; 1-9 (fecha de acceso 23-11-10). Disponible en URL:<http://www.cancer.org>.



55. Pentenero M, Gandolfo S, Carozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Head and Neck* 2005; 27:pp.1080-91.
56. O'Brien JC: *Head and neck I: Tumours*. SRPS 1988; 5: pp.19-49.
57. Hemprich A, Müller RP. Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *Int Oral Maxillofac Surg*. 1989; 18: pp.39-42.
58. Seoane J, Gonzalez-Reforma N, Aguado A, Romero M.A., Varela Centelles P.I. Assessment of Dental Student's Accuracy for Oral Cancer Screening. *J Dent Educ* 2010; 61: pp.437-9.
59. Hays GL. Co-carcinogenesis and Field Cancerization: Oral Lesions offer First Signs. *JADA* 2009; 126: pp.47-51.
60. O'Sullivan E. Improving early Diagnosis of oral Cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: pp.1158.
61. Epstein Joel, 2008.
62. Murillo Cortes J, Etayo Pérez A, Sebastián López C, Martino Gorbea R, Rodríguez-Cortel J.M. Carcinoma interóseo primario originado en un quiste mandibular. *Med Oral* 2010; 7:pp.370-4.
63. Gonzalez Lagunas J, Rodalo C, Raspall G, Bermejo B, Huguet P, Giralt J. Tumores malignos de glándulas salivales menores. Estudio retrospectivo sobre 59 casos. *Med Oral* 2009; 6: pp.142-7.
64. Owens DM, Watt FM. Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours. *Nature Rev Cancer* 2003; 3: pp.444-51.
65. Hahn d, Weinberg A R. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 200; 100: pp.57-70.
66. Hahn WC, Capper CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: pp.464-8.
67. Greider, W. Carol. Blackburn, H. Elizabeth. Telomeros, Telomerasa y Cáncer. *Investigación y Ciencia*, Abril 1996. pp. 20-26.
68. Dray TG, Hardin NJ, Sufferman RA. Angiogenesis and prognostic marker in early head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryng* 1995; 104: pp.724-9.
69. Arbes Sj Jr, Olshan AF, Caplan DJ, Achenbach VJ, Slade GD, Symons MJ. Factors contributing to the poorer survival of black Americans diagnosed with oral cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2009; 10: pp.36-43.
70. Rubright WC, Hoffman HT, Lych CG, et al. Risk factors of advanced-stage oral cavity cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 122: pp.621-6.
71. Hasson O. Squamous cell carcinoma of the lower lip. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:pp.1259-62.
72. Rovirosa Casino A, Planas Toledano I, Ferré Jorge J, Oliva Díez J.M, Conill Llobet C, Arenas Prat M. Braquiterapia en el cáncer de labio. *Med Oral Patol Oral Ci Bucal* 2006; 11:pp.137-43.
73. Stimson P, Schantz Louis B, Harrison, Arlene A, Forastiere E. Lip cancer. En: De Vita T, Hellman JRH, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia-New York: Lippincott Williams & Wilkins Inc., 1997. pp. 773-5.



74. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology* 2009; 45:pp.317-23.
75. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Management of gingivobuccal complex cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90:pp.546-53.
76. Silverman S Jr. Mucosal lesions in older adults. *J Am Dent Assoc* 2007; 138:pp.41-46.
77. Ogawa T, Matsuura K, Shiga K, Tateda M, Katagiri K, Kato K, Saijo S, Kobayashi T. Surgical treatment is recommended for advanced oral squamous cell carcinoma. *J Exp Med* 2011; 223:pp.17-25.
78. Varvaes MA. Management of oral cavity carcinoma. *M Med* 2008; 105:pp.244-9.
79. Guibert M, David I, Vergez S, Rives M, Filleron T, Bonnet J, Delannes M. Brachytherapy in lip carcinoma: Long-Term Results. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; epub ahead of print.
80. Roviroso A, Planas I, Ferre J, Oliva J.M, Conill C, Arenas M. Braquiterapia en el cáncer d labio. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:pp.137-43.
81. Díaz Molina JP, Rodrigo JP, Llorente JP, Álvarez Marcos C, Moreno C, Suárez C. Oncologic and functional results of surgical treatment for base of tongue carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010; 61:pp.351-7.
82. Downer C M, Moles R D, Palmer S, Speight M P. A systematic review of measures or effectiveness in screening for oral cancer and precáncer, *Oral Oncol* 2006; 42: pp.551-60.
83. Hunter, T. Signaling-2000 and beyond. *Cell*, 2000, 100: pp.113-27.
84. Schlessinger, J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 2000, 103: pp.211-25.
85. Mc Cuddeen, C.R., et al. G-protein signaling: back to the future. *Cell Mol Life Sci*, 62: pp.551-77.
86. Graves JD, Krebs EG. Protein phosphorylation and signal transduction. *Pharmacol Ther* 1999; 82:pp.111-121.
87. Todaro GJ, Fryling C, De Larco JE. Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 77: pp.5258-5262.
88. Massagué J, Pandiella A. Membrane-anchored growth factors. *Ann Rev Biochem* 1993; 62:pp.515-41.
89. Davis CG. The many faces of epidermal growth factor repeats. *New Biologist* 1990; 2:pp.410-9.
90. Massano J, Regateiro S F, Januario G, Ferreira A. Oral Squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102. pp.67-76.
91. Margolis B, Rhee SG, Felder S, Mervic M, Lyall R, Levitzki A, et al. EGF induces phosphorylation of phospholipase C-II: a potential mechanism for EGF receptor signalling. *Cell* 1989; 57:pp.1101-7.
92. Yang SD, Chou CK, Huang S, Song JS, Chen HC. Epidermal growth factor induces activation of protein kinase FA and ATP Mg-dependent protein phosphatase in A431 cells. *J Biol Chem* 1989; 264:pp.5407-11.



93. Grandis JR, Tweardy D. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53: pp.3579-84.
94. Galvez-Gastelum, Francisco Javier; Sandoval-Rodríguez, Ana Soledad e Armendáriz-Borunda, Juan. El factor de crecimiento transformante b como blanco terapéutico. *Salud pública Méx*, jul/ago. 2004, vol.46, no.4, pp.341-350. ISSN 0036-3634.
95. Chen CR, Kang Y, Siegel PM, Massagué J. E2F4 / 5 y p107 como cofactores Smad enlazan el receptor TGF-beta a la represión de c-myc. *célula*. 2002; 110 :pp.19-32
96. Connolly CE, Akhurst RJ. Las complejidades de la acción del TGF-beta durante la Carcinogénesis del Carcinoma de células Escamosas, *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12 (12) : pp.2138-49.
97. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Licona-Limon P. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10:pp.554-67.
98. Todaro GJ, Fryling C, De Larco JE. Transforming growth factors produced by certain human tumor cells: polypeptides that interact with epidermal growth factor receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: pp.5258-5262.
99. <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=561720>
100. <http://www.cicancer.org/elcancer41.php>
101. Vivanco I. y Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase Akt pathway in human cancer. *Nature Rev. Cancer* 2002; 2: pp.489-501.
102. Paez J y Sellers WR. PI3K/PTEN/Akt pathway. A critical mediator of oncogenic signaling. *Cancer Treat Res* 2003; 115: pp.145-167.
103. Vanhaesebroeck, B. Alessi, D.R. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. *Biochem J*, 346 Pt 3: pp.561-76.
104. Brazil, D.P., Yang, Z.Z. and Hermings, B.A. Advances in protein kinase B signalling: AKTion on multiple fronts. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29: pp.233-42.
105. Di Cristofano, A. and Pandolfini, P.P. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell*, 100: pp.387-90.
106. Coffey PJ, Woodgett JR. Molecular cloning and characterization of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families. *Eur J Biochem*. 1991 Oct 15; 201(2):pp.475-81.
107. Murthy SS, Tosolini A, Taguchi T, Testa JR. Mapping of AKT3, encoding a member of the Akt/protein kinase B family, to human and rodent chromosomes by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet*. 2000; 88(1-2):pp.38-40.
108. Song, G. Ouyang, S. Bao. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J. Cell. Mol. Med*. 2005; 9: pp.59-61.
109. Carroll PE, Okuda M, Horn HF, Biddinger P, Stambrook PJ, Gleich LL, et al. Centrosome hyperamplification in human cancer: chromosome instability induced by p53 mutation and/or Mdm2 overexpression. *Oncogene*. 1999 Mar 18; 18(11):pp.1935-44.
110. Wendel HG, De Stanchina E, Fridman JS, Malina A, Ray S, Kogan S, et al. Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy. *Nature*. 2004 Mar 18; 428(6980):pp.332-7.



111. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell*. 2000 Oct 13; 103(2):pp.253-62.
112. Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer Cell*. 2005 Sep; 8(3):pp.179-83.
113. Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, Lopez L, Kosmatka M, DePinho RA, et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell*. 2004 Jul; 6(1):pp.91-9.
114. Kimura A, Ohmichi M, Kawagoe J, Kyo S, Mabuchi S, Takahashi T, et al. Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines. *Oncogene*. 2004 Jun 3; 23(26):pp.4505-15.
115. Zhou M, Gu L, Findley HW, Jiang R, Woods WG. PTEN reverses MDM2-mediated chemotherapy resistance by interacting with p53 in acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res*. 2003 Oct 1; 63(19):pp.6357-62.
116. Shou J, Massacre S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jun 16; 96(12):pp.926-35.
117. Kim D, Dan HC, Park S, Yang L, Liu Q, Kaneko S, et al. AKT/PKB signaling mechanisms in cancer and chemoresistance. *Front Biosci*. 2005 Jan 1; 10: pp.975-87.
118. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*. 2004 Aug; 6(2):pp.117-27.
119. Carter-Su C, Smit LS. Signaling via JAK tyrosine kinases: growth hormone receptor as a model system. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: pp.61-82.
120. Massague, J., Blain, S.W. TGF-beta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. 2010, *Cell*, 103: pp.295-309.
121. Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 2010; 29:pp.4741-51.
122. Ikushima H, Miyazono K. TGF-beta signalling: a complex web in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:pp.415-24.
123. Murray AW, Kirschner MW. Dominoes and clocks: the union of two views of the cell cycle. *Science* 1989; 246:pp.614-621.
124. García García V, Gonzalez Morales M.A., Bascones Martínez A. Bases Moleculares del cáncer oral. *Revision bibliográfica. Av Odontostomatol* 2005; 21-6: pp.287-95.
125. Pines J. Cyclins and cyclin-dependent kinases; take your partners. *Trends Biochem Sci* 1993; 18:pp.195-197.
126. Broders AC. Squamous cell apithelioma of the lip. *JAMA* 2009; 74: pp.656-64.
127. Hanahan d, Weinberg A R. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 200; 100: pp.57-70.
128. Ho C.C, Yang X.W, Lee T.L, Liao P.H, Tsai C.H, Chou M.Y. Activation of p53 signaling acetylsalicylic acid-induced apoptosis in OC2 human oral cancer cells. *Eur J of Clinical Inv* 2011; 33: pp.875-82.
129. Whyte PR, Warnakulasuriya KAAS, Jhonson NW, Gupta RB, Daftary DK, Mehta FS. P53 expression in oral precancer as a marker for malignant potencial. *J of Oral Pathol & Med*.



130. White DA, Broton C.E, Shillitoe E.J. The unexplained survival of cells in oral cáncer: what is the role of p53? *J Oral Pathol Med* 2009; 31: pp.125-33.
131. López-Martínez M, Anzola M, Cuevas N, Aguirre J.M., Martínez de Pancorb M. Aplicaciones clínicas del diagnóstico de las alteraciones de p53 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (p53 3n 3l CRCC). *Med. Oral* 2002; 7:pp.108-20.
132. González-Moles M.A, Galindo P, Gutiérrez I, Rodríguez-Archilla A, Ruiz-Ávila I, Sánchez-Fernandez E. Significance of p53 expression in non-tumoral epithelium adjacent to oral squamous cell carcinomas. *The J or Laryngol and Otol* 2002; 116: pp.355-58.
133. Van Houten VMM, Tabor MP, Van den Brekel MWM et al. Mutated p53 as a molecular marker for the diagnosis of head and neck cáncer, *J Pathol* 2010; 198: pp.476-86.
134. Gasco M, Crook T. The p53 network in head and neck cáncer. *Oral Oncol* 2003; 39: pp.222-31.
135. Bagan JV, Murillo J, Poveda R et al. Proliferative verrucous leukoplasia: unusual localities of oral squamous cell carcinomas, and field Cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol* 2004; 40: pp.440-3.
136. Martínez R, Aguirre JM, Burgos JJ, Rivera JM. Factores clínico-patológicos en el carcinoma de células escamosas inicial de lengua y piso de boca, *Med Oral* 2001; 6: pp.87-94.
137. Scully C, Bagan VJ. Recent advances in Oral Oncology. *Oral Oncol* 2007; 43: pp.107-115.
138. Kudo Y. y cols. P27Kip1 Accumulation by Inhibition of Proteasome Function Induces Apoptosis in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Clinical cáncer Research* Vol. 6, pp.916-923, March 2000.
139. Rieber, M., and Strasberg Rieber, M. (2000). Tumor suppression without differentiation or apoptosis by antisense cyclin D1 gene transfer in K1735 melanoma involves induction of p53, p21WAF1 and superoxide dismutases. *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting*, 8.
140. The Cancer Genome Anatomy Project: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap>
141. Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
142. The National Cancer Institute: <http://www.nci.nih.gov>
143. Human Genome Resources: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide>
144. Life and Molecular Medicine (Juan C. Mendible, Ph.D.): http://www.i5ive.com/welcome.cfm/molecular_medicine
145. Cell Death Society: <http://www.celldeath-apoptosis.org/openingframes.htm>