



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASPECTOS CELULARES Y MOLECULARES DE
METÁSTASIS EN PACIENTES CON CÁNCER.

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:

TANIA GABRIELA CERECEDO HUIDOBRO

TUTOR: Dr. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

ASESORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



A mis padres Leticia y Manuel, de ustedes aprendí a ser mejor todos los días, recibí su amor incondicional, gracias por creer y confiar en mí, ser mi sostén, mi fuerza, mi apoyo, por ser los mejores padres y hacer de mí la persona más afortunada por tenerlos, los amo.

A mis abuelos Silvia y Silvestre, por ser mis segundos padres, y sentirse orgullosos de mí.

A mis tíos Alejandro, Margarita, Gildardo, Carmen y a toda mi familia por sus consejos, su cariño, por darle alegría a mi vida con su presencia.

A Paul por estar a mi lado, creer en mí, compartir mis anhelos y metas, ayudarme a cumplir lo que me propongo, por estar para mí en todo momento y enseñarme a ser mejor persona, te amo.

A los grandes amigos que me apoyaron y acompañaron desde el inicio de esta gran experiencia: Maye, Bety, Gabby, Brenda, Omar y a todos los que se sumaron poco a poco, Alejandra M., Alejandra R. y Desireé.

A mi tutor, el Dr. César Esquivel Chirino y mi asesora Esp. Luz del Carmen González García por guiarme durante la realización de este trabajo.

Gracias a Dios por las maravillosas personas de que me ha rodeado



| ÍNDICE | pág. |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| Objetivo general | 6 |
| Objetivo específico | 6 |
| 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CÁNCER | 7 |
| 2. CARCINOGENÉISIS | 11 |
| 2.1. Definición de neoplasia | 11 |
| 2.2. Características de las células tumorales | 12 |
| 2.3. Progresión tumoral | 14 |
| 3. METÁSTASIS | 28 |
| 3.1. Vías metastásicas | 29 |
| 3.2. Moléculas de adhesión que regulan la invasión y metástasis. | 41 |
| 4. CÁNCER ORAL | 44 |
| 4.1. Epidemiología | 46 |
| 4.1.1. Mundial | 46 |
| 4.1.2. En México | 46 |
| 4.2. Etiología | 47 |
| 4.3. Factores predisponentes | 48 |
| 4.3.1. Tabaquismo | 48 |
| 4.3.2. Alcoholismo | 49 |
| 4.3.3. Virus | 49 |
| 4.3.4. Genéticos | 50 |
| 4.4. Lesiones premalignas | 51 |
| 4.4.1. Leucoplasia | 51 |
| 4.4.2. Eritroplasia | 52 |
| 4.5. Metástasis oral | 53 |
| 4.6. Tratamiento | 59 |
| CONCLUSIONES | 66 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 64 |



INTRODUCCIÓN

El cáncer es una neoplasia de origen multifactorial que se incrementa con mayor frecuencia, debido al estilo de vida actual y al incremento de factores de riesgo como tabaquismo y alcoholismo. Cuando las células se encuentran expuestas a agentes carcinogénicos se generan mutaciones en el ADN. En ausencia de patologías, el sistema inmune y los genes supresores de tumores tienen la capacidad de identificar células dañadas, y pueden reparar el daño celular ocasionado o dirigir las a apoptosis para evitar la replicación de células tumorales.

Sin embargo cuando se producen mutaciones en los genes, se favorece la progresión tumoral en donde las células dañadas son capaces de continuar con el ciclo celular y proliferar causando un aumento de volumen en el tejido, además de seguir acumulando nuevas mutaciones y generar distintos clones. Dependiendo de la agresividad fenotípica de las células se pueden originar cambios hacia la malignización e invadir los tejidos circundantes y generar metástasis a distancia.

En la metástasis disminuye la expresión de moléculas como cadherina-E, ésta proteína tiene la capacidad de mantener unidas a las células, otras moléculas que desempeñan un papel importante son las metaloproteasas; que degradan a la matriz extracelular y permiten que las células tumorales infiltran tanto a tejido celular normal como a los vasos sanguíneos y linfáticos. Una vez que las células tumorales ingresan en los vasos sanguíneos, solo el 0.001% de estas células logran sobrevivir, debido a su unión con las plaquetas y células del sistema inmune, de esta manera forman émbolos que son capaces de llegar a órganos distantes. Una vez que las células tumorales se encuentran en los vasos sanguíneos de órganos distantes, pueden quedar atrapados en los vasos de menor calibre. En este evento se generan dos situaciones; una corresponde a crecer en este sitio y con el aumento de volumen lesionan a la pared endotelial logrando extravasarse al tejido, la segunda situación utiliza mecanismos parecidos a los de la coagulación y atraviesan por medio de diapédesis al endotelio vascular.

Cuando las células tumorales llegan al sitio de metástasis se genera un ambiente desfavorable también denominado “microambiente tumoral” o ambiente asociado al tumor. Sin embargo las células tumorales son capaces de adaptarse a este ambiente y crear sitios de metástasis denominados “micrometástasis”, en estos sitios se produce una neo angiogénesis alrededor del tumor y un aumento de proliferación celular creando así un tumor detectable clínicamente.



El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial de acuerdo a las cifras de la OMS (Organización Mundial de la Salud) se estima que para el 2025 las personas con algún tipo de cáncer serán más de 20 millones. Es probable que una parte de estas neoplasias correspondan a cáncer oral, por lo que es importante mencionar que esta tesina se enfoca en revisar los aspectos moleculares y celulares de esta neoplasia.

El cáncer oral es el sexto cáncer a nivel mundial, esta neoplasia va en aumento debido al incremento de los factores predisponentes como el consumo de alcohol o tabaco, inmunosupresión, exposición a algunos virus y la predisposición genética. El tabaco es el agente carcinógeno principal para el desarrollo de lesiones pre malignas como la leucoplasia y eritroplasia, y su evolución hacia algún tipo de cáncer oral, ya que se estima que el consumo de tabaco está relacionado con el 75 a 80% de cáncer oral. Entre los tipos de cáncer oral, el carcinoma de células escamosas es el más frecuente, de mayor recurrencia y que presenta metástasis a ganglios linfáticos.

La metástasis que origina el carcinoma de células escamosas es principalmente por vía linfática por lo tanto es muy importante saber las características de los ganglios linfáticos cuando existe una infiltración regional y el orden en el que debemos examinarlos. El cáncer oral es detectado en etapas tardías, cuando ya existe esta infiltración regional, y el tratamiento suele ser combinando técnicas de radioterapia o quimioterapia con cirugía excisional. La metástasis hacia sitios lejanos la encontramos en estados del cáncer mucho más avanzados y puede ser hacia pulmones, hígado y vértebras principalmente.



OBJETIVO GENERAL

Describir el proceso de carcinogénesis, su evolución e identificar los mecanismos celulares y moleculares del progreso hacia la invasión y metástasis; además de identificar las lesiones predisponentes a cáncer oral, la etiología, para poder detectar el cáncer en estadios tempranos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características de las células tumorales así como proceso de la carcinogénesis, su definición, evolución e importancia de detectar esta enfermedad en estadios tempranos.
- Identificar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales pasan las células tumorales para generar metástasis.
- Definir el proceso de cáncer oral, su etiología, epidemiología y las vías de diseminación.

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CÁNCER

La paleo patología muestra evidencia de lesiones compatibles con el cáncer desde hace 150 000 años, era una enfermedad poco frecuente que se ha incrementado debido a los cambios ambientales del siglo XVIII. No existe información del tratamiento que se le daba a estas lesiones pero se piensa que se atribuía a fuerzas sobrenaturales.

La literatura reporta que en el papiro de Edwin Smith y en el papiro Ebers se reconoce el cáncer, según criterios contemporáneos. En el primero se describen lesiones ulcerosas y en el segundo se describen tumores de mama en hombres.

En el siglo IV a.c, en el Corpus Hippocraticum se mencionan lesiones ulcerosas crónicas que se desarrollan progresivamente y sin control que se expanden hacia los tejidos semeando a unas patas de cangrejo, por lo que Hipócrates (460-370 A.C) le dio el nombre con la palabra griega de karkinos, y su traducción al latín de cáncer.¹ Figura 1

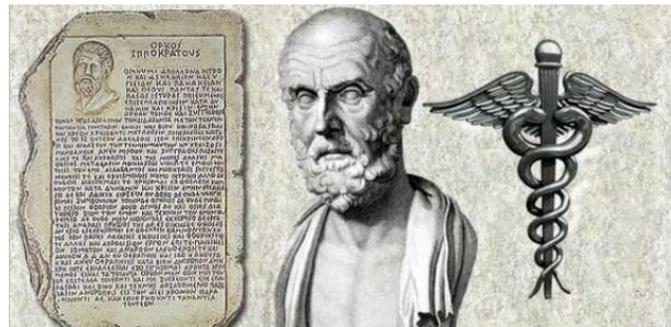


Figura 1 Hipócrates (460-370) ²

Claudio Galeno sugirió que el cáncer era la acumulación de bilis negra y que debía dejarse sin tratamiento y su teoría fue aplicada por mucho tiempo. Clasificó a los tumores en dos grupos; los que siguen a la naturaleza como el cáncer de mama y los que sobrepasan a la naturaleza como el callo óseo.

Edad media:

Petroncelo recomendaba que el cáncer avanzado no debería quemarse, También surgió la asociación entre el cáncer y estados de melancolía.



Siglo XVII

1600- Wiseman estudió nuevas opciones de tratamiento, entre sus aportaciones se encuentran indicaciones para llevar a lograr la curación dependiendo del tamaño del tumor.

Siglo XVIII

1700- Ledian confirmó la idea de que el cáncer es una lesión local y curable mediante cirugía que se extiende y tiene recidiva.

1713- Bernardino Ramazzini introdujo el concepto de factor de riesgo, encontrando que entre las mujeres religiosas se presentaban más casos de cáncer de mama.

1759- John Hill advirtió que inhalar tabaco puede producir cáncer oral.

1755- Percival Pott describió el cáncer ocupacional al encontrar la relación entre el cáncer de escroto y la exposición del hollín, además del diagnóstico, tratamiento quirúrgico y prevención. Figura 2.



Figura 2 Percival Pott, describió en cáncer ocupacional³

1771-1791 Giovanni Batista Morgagni publicó su obra “De sedibus et causis morborum” y dio un impulso al conocimiento del cáncer.

1771-1802 En Francia Francois Xavier Bichat aumentó la práctica de la disección y dijo que el cáncer es un “tejido accidental”.

Siglo XIX

Entre **1802** y **1806** en Inglaterra se creó el comité Society for Investigating the Nature and Cure of cancer, entre otros aportes surgió el desarrollo de la anestesia con el uso del ether en 1846.

1849- Bennet surgió que la sobrealimentación desempeña un papel importante en el desarrollo de algunos tumores.

1885- El patólogo alemán Rodolf Ludwing Virchow ubicó al cáncer como una enfermedad que surge de una proliferación anormal de las células.

1889- James Paget postuló la teoría de “semilla-terreno” para explicar la distribución de la metástasis, según él la metástasis de daba en tejidos con afinidad.

1895- Roetgen introdujo el uso de los rayos X en la medicina, y se observó que después de su uso se observaron alteraciones como ulceraciones, radiodermitis y cáncer. Figura 3.

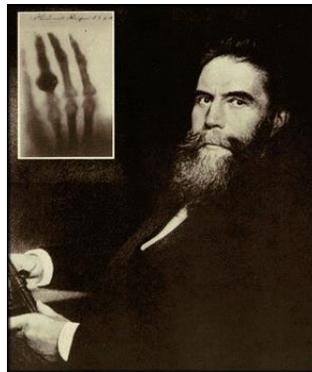


Figura 3 Roetgen, descubrió el uso de los rayos X⁴

Siglo XX

En 1914 el biólogo alemán Boveri explicó que la causa de las neoplasias eran los errores mitóticos.

En 1928 el patólogo James Ewing señaló que la metástasis era producto de situaciones anatómicas, y fisicoquímicas como el lecho vascular y la velocidad del flujo sanguíneo.

En los años 40 se desarrollaron técnicas de anestesia, de hemotransfusión, adelantos en la quimioterapia, la primera clasificación TNM.

En 1953 Howard y Pelc describieron el ciclo celular y sus fases, aumentando el conocimiento de la acción de las drogas citostáticas. A partir de entonces se inició una nueva etapa para la investigación de moléculas antineoplásicas.

En los años setenta se buscó estadificar el cáncer, se desarrollaron investigaciones acerca de nuevas drogas citostáticas, se intentó organizar el manejo hospitalario de los pacientes oncológicos, además de la aparición de la tomografía axial computarizada.

En los años ochenta, se inició la era de la inmunoterapia del cáncer (Figura 4) y se proyectaron investigaciones acerca de oncogenes, virus oncogénicos, regulación del ciclo celular, carcinogénesis química, biología de la metástasis, entre otros.



Figura 4 Inicio de la inmunoterapia contra el cáncer⁵

Además se vislumbró la posibilidad de reclasificar los tumores de acuerdo a sus características genéticas y que el tratamiento fuera dirigido hacia las mismas.

En el año 2003 la comunidad científica dio a conocer el Proyecto del Genoma Humano con más de 100 000 genes identificados y secuencias casi completas y exactas. Poco después se lanzó la noticia de una nueva base de datos que identificó cerca de 40,500 genes involucrados en el proceso del cáncer.¹

2. CARCINOGENÉISIS

La carcinogénesis significa “mecanismo de inducción de tumores” es decir la patogenia del cáncer.

Al hablar de cáncer nos referimos a un grupo de enfermedades que tiene como característica común una proliferación anormal de células que tienen la capacidad de invadir tejidos y órganos cercanos y distantes, con ello también pueden ocasionar la muerte del individuo que lo padece.

La transformación cancerosa es un proceso que ocurre en tres fases: iniciación, estimulación y progresión.

2.1 Una neoplasia “es una masa de tejido formada como resultado de la proliferación anómala, excesiva, no coordinada, autónoma y sin propósito de las células, incluso después de suspendido el estímulo para el crecimiento que la produjo”. Figura 5

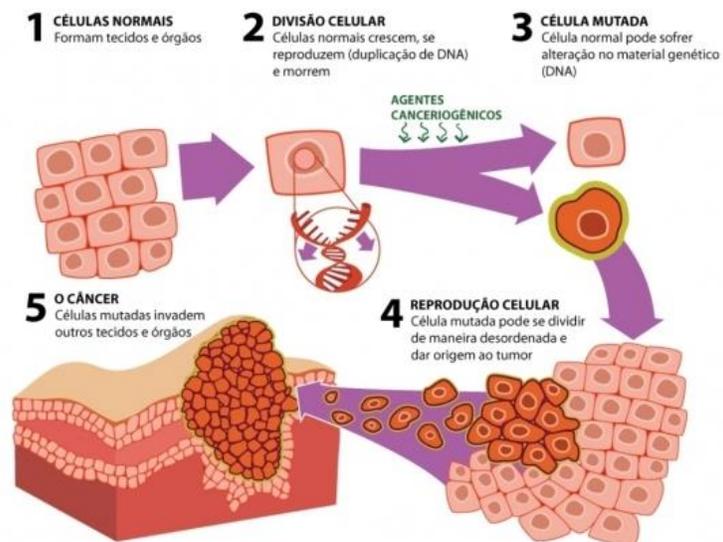


Figura 5 Proceso de carcinogénesis⁶

2.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Velocidad de crecimiento:

Los tumores benignos tienden a un crecimiento más lento que los malignos, esta velocidad de crecimiento depende de dos factores; el primero, la velocidad de producción celular, la fracción de crecimiento y la velocidad de pérdida celular. Por ejemplo las células malignas tienen un aumento en la división mitótica y disminución en la mortandad por lo tanto exceden en tamaño (Figura 6). Segundo el grado de diferenciación del tumor; los tumores poco diferenciados tienen un patrón de crecimiento agresivo en comparación con los tumores que se encuentran mejor diferenciados.

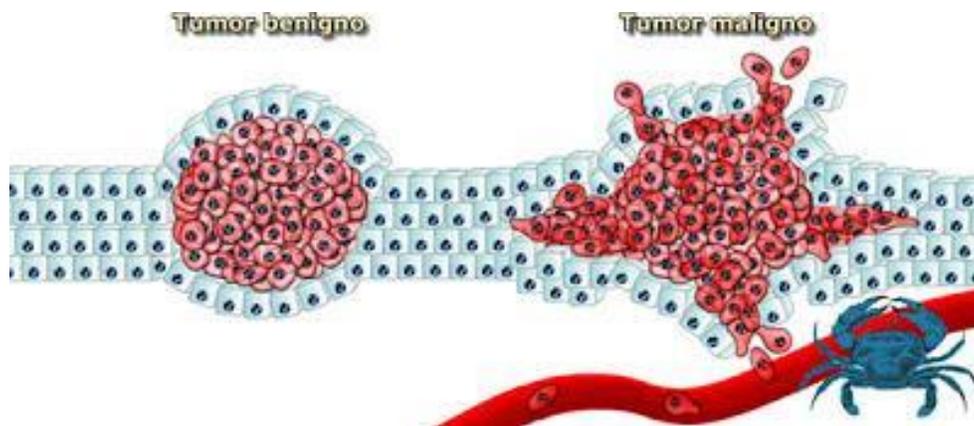


Figura 6 Comparación entre las características de los tumores benignos y malignos⁷

Fenotipo de cáncer y de células madre:

Las células cancerosas presentan un comportamiento en el que desobedecen las señales de crecimiento, escapan a las señales apoptóticas, el desequilibrio entre la proliferación y la muerte celular provocan un crecimiento excesivo, pierden propiedades de diferenciación y por lo tanto su función, son genéticamente inestables y pueden acumular nuevas mutaciones, exceden al tejido vecino e



invaden localmente, tienen la capacidad de viajar desde el sitio de origen hasta otros sitios del cuerpo donde colonizan y establecen metástasis a distancia.

Características clínicas y macroscópicas:

Clínicamente pueden ser de crecimiento lento y mantenerse asintomáticos o producir síntomas graves dependiendo de la localización; los tumores malignos crecen rápidamente, con ulceraciones, invadir tejidos más profundos y sitios distantes.

Dentro de las características macroscópicas tiene color, textura y consistencia distintos al tejido adyacente.

Características microscópicas:

Para clasificar a los tumores se toman en cuenta aspectos que se aprecian en los cortes histológicos y son los siguientes:

- Patrón microscópico: pueden ser epiteliales, mesenquimáticos, de patrón mixto, hematopoyético; pero en general las neoplasias benignas y malignas de bajo grado mantienen la estructura de origen, mientras que los tumores anaplásicos difieren de la estructura del tejido normal del que provienen.
- Citomorfología de las células neoplásicas: puede existir poca diferenciación entre las células tumorales y el tejido circundante como en los tumores benignos, en cambio los malignos se encuentran poco diferenciados es decir con mayor grado de anaplasia y con ello se acarrean alteraciones funcionales en la célula las cuales son: pérdida de la polaridad basal, pleomorfismo, cociente nucleocitoplasmático elevado, anisonucleosis, hiperchromatismo nuclear, núcleos sobresalientes, figuras mitóticas anormales, células gigantes tumorales, aumento de la mucina, aneuploidía del DNA. Figura 7

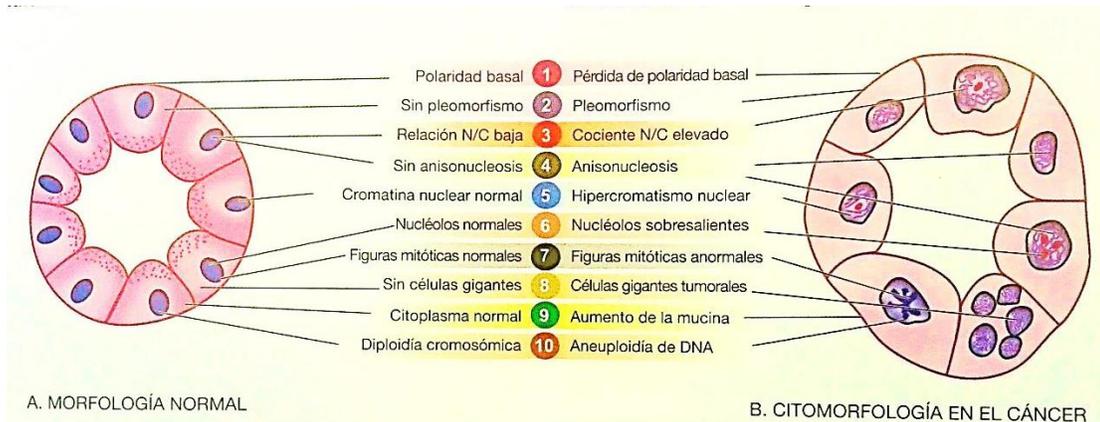


Figura 7 A-Citomorfolología de las células normales. B- Citomorfolología de las células tumorales⁸

- **Angiogénesis y estroma tumoral:** para proveer nutrición al tumor en crecimiento existe formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes (angiogénesis).
Si el epitelio tumoral está formado por parénquima se denomina medular; en cambio sí predomina el tejido conectivo entonces se denomina desmoplasia.
- **Reacción inflamatoria:** debido a una respuesta inmunológica celular en un intento por destruir el tumor; se encuentran principalmente linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y en algunos casos reacción granulomatosa.⁸

2.3. Progresión tumoral

La transformación progresiva de células normales a cancerosas se origina en el material genético y se ocasiona por mutaciones. Las cuales le confieren a la célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y producir una descendencia que conserve esta mutación (clones). Estas células además pueden acumular diversas mutaciones y generar distintos clones.

En un estado normal el sistema inmune es capaz de eliminar estas células tumorales, a este proceso se le denomina inmunovigilancia tumoral; sin embargo

los clones subsecuentes pueden adquirir mayor capacidad para evadir estos mecanismos y desarrollarse una neoplasia.

Existen genes relacionados con el desarrollo de tumores, los cuales en una situación de normalidad se llaman protooncogenes, que son encargados de la proliferación celular normal. Cuando se encuentran mutados se llaman oncogenes (Figura 8). Su mutación es de tipo dominante lo cual produce un aumento de proliferación y sobrevida.

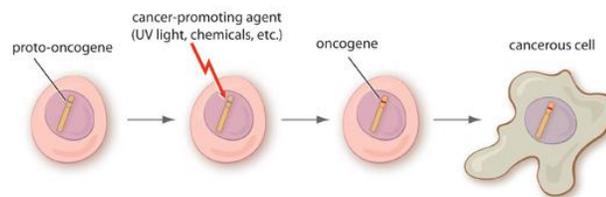


Figura 8 Mutación de un protooncogen a oncogen⁹

Además de ellos se encuentran los genes supresores de tumor que controlan la proliferación, reparación tumoral y apoptosis; su mutación es de tipo recesivo y tiene como resultado la pérdida de su función, de las proteínas que codifican y por lo tanto, una falla en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo la acumulación de nuevas mutaciones.¹⁰ Figura 9

Oncogenes vs Genes supresores de tumores

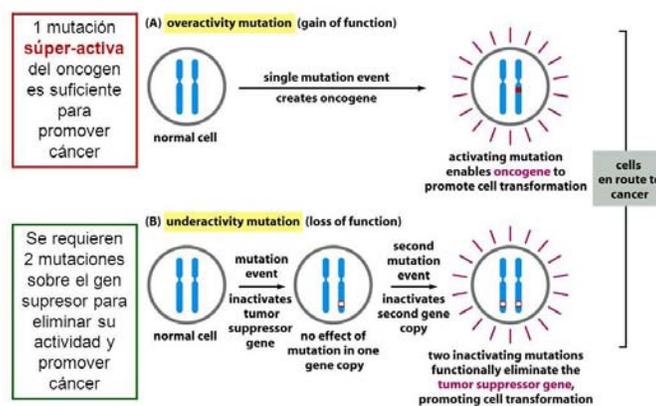


Figura 9 Mutación en A) protooncogenes y B) genes supresores del tumor¹¹



Se piensa que diariamente ocurren alrededor de 20000 eventos que dañan el ADN y 10000 errores de replicación que son reparados por genes de reparación del ADN; existen alrededor de 150 genes implicados en ello (tabla 1 y 2).¹²

| TABLA 1 ¹² | Oncogenes | |
|--|--|--|
| Gen | Clasificación | Tumor asociado |
| C-myc | Proteína reguladora nuclear | Leucemias, mama, estómago, pulmón, colón, neuroblastomas |
| N-myc | Proteína reguladora nuclear | Neuroblastomas, retinoblastomas, carcinoma de pulmón |
| L-myc | Proteína reguladora nuclear | Carcinoma de pulmón |
| ERB-B | Receptor de factores de crecimiento | Glioblastomas, carcinoma de células escamosas |
| ERB-B2 | Receptor de factores de crecimiento | Mama, glándulas salivales y carcinoma de ovario |
| FGF3(INT-2) | Factor de crecimiento fibroblástico | Mama y carcinoma de células escamosas |
| HST | Factor de crecimiento fibroblástico | Mama y carcinoma de células escamosas |
| HGF | Factor de crecimiento | Cáncer de tiroides |
| HER-2 | Factor de crecimiento | Cáncer de mama |
| PRAD1,CICLIN A D1 | Regulador del ciclo celular | Mama y carcinoma de células escamosas |
| ABL | Regulador del ciclo celular (tirosin quinasa) | Leucemia crónica de la línea celular mielógena |
| MYB | Regulador del ciclo celular (factor de transcripción) | Carcinoma de colón y leucemias |
| H-RAS N-RAS K-RAS | Proteínas implicadas en procesos de señalización celular mediante la unión a GTP | Carcinoma de vejiga Pulmón, ovario y vejiga Línea celular de carcinoma de mama |
| B-catenina | Proteína implicada en señalización celular ,transducción de la señal de WNT | Cáncer de colón |



| TABLA 2 ¹² | | Genes supresores tumorales |
|--------------------------------|---|---|
| Gen | Clasificación | Tumor asociado |
| P53 | Factor de transcripción “Guardián del genoma” | A la mayoría de los cánceres mama, pulmonar, vejiga, glioblastoma, colorrectal. |
| BCRA-1 BCRA-2 | Y Proteínas reguladoras del ciclo celular, detienen la proliferación | Cáncer de mama y ovario |
| Rb | Proteína encargada de inhibir la progresión del ciclo celular antes de la entrada en mitosis | Retinoblastoma, cáncer de mama, pulmonar de células pequeñas |
| DPC4 | Proteína encargada de bloquear los procesos de señalización inhibiendo la división celular | Cáncer pancreático |
| miR 148b | ARN no codificante implicado en la regulación post-transcripcional de la expresión génica en los organismos multicelulares. | Cáncer de pulmón de células no pequeñas |
| miR 101 | ARN no codificante que regula la expresión de genes | Glioblastoma |
| WT-1 | Factor de transcripción | Tumor de Wilms |
| APC | Proteínas reguladoras del ciclo celular, detienen la proliferación. | Cáncer colorrectal y poliposis adenomatosa |
| NF-1 NF-2 | Codifican para proteínas encargadas de la inhibición de la proteína RAS. | Neurofibroma, leucemia mieloide, ependimoma |
| MTS1 | Codifica para la proteína p16, un componente del reloj del ciclo celular | Cáncer de próstata, cáncer oral |

Las mutaciones en estos genes son la responsables de la carcinogénesis y pueden ser heredadas, o generadas de *novo* debido a sustancias que se



encuentran en el ambiente conocidos como carcinógenos, agentes biológicos tales como virus oncogénicos. Dichas alteraciones están relacionadas con cambios en el microambiente de la célula como la hipoxia, ambientes proinflamatorios, déficit de nutrientes que se producen como efecto de condiciones de estrés del macroambiente que incluyen exposición a productos químicos genotóxicos, luz excesiva, agentes infecciosos y malos hábitos; consumo de alcohol, cigarrillo, dietas ricas en grasas sin nutrientes, antioxidantes y falta de ejercicio.

Sin embargo además de estas mutaciones es necesario un cambio en el ambiente celular para promover el inicio de la carcinogénesis:

1. La inestabilidad genómica.
2. La inflamación tumorigénica.

Inestabilidad genómica:

La acumulación de las mutaciones esta favorecida por la inestabilidad genómica de células tumorales, que se va a manifestar como grandes aberraciones cromosómicas y cambios en la ploidía. Las aberraciones genómicas ocurren durante la transformación maligna mientras que la inestabilidad es la que promueve y favorece la progresión tumoral.

En las células normales el control de estas mutaciones se logra por medio de la detención del ciclo celular, la reparación del ADN, y apoptosis. Entre los genes supresores tumorales encargados de ello se encuentra la proteína p53 denominada el guardián del genoma.

Inflamación tumorigénica

Los tumores interactúan con conjunto de células llamado microambiente tumoral que es el que colabora con el crecimiento, dan el soporte estructural y funcional; está conformado por fibroblastos anormales, células endoteliales y del sistema inmune innato y adaptativo.

Las células del sistema inmune son las encargadas de la inmunovigilancia tumoral y de la eliminación de los clones tumorales.

La inflamación genera un estrés genotóxico y por lo tanto la iniciación tumoral; induce la progresión tumoral, incrementa la angiogénesis (producción de nuevos vasos sanguíneos) alrededor del tumor y la invasión tisular al favorecer la extravasación celular ayudando así a producir metástasis.

Hanahan y Weinberg en el año 2000, describieron 6 características comunes en las células tumorales: Figura 10

1. Independencia de señales de crecimiento.
2. Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento.
3. Invasividad y metástasis.
4. Evasión de apoptosis.
5. Potencial ilimitado de replicación.
6. Angiogénesis sostenida.



Figura 10 Características de las células tumorales¹⁰

Y en el año 2011 estos autores describieron dos características más; reprogramación del metabolismo energético y evasión de la destrucción inmune.

Independencia de señales de crecimiento:

Una característica evidente de los tumores es que tienen una alta tasa de proliferación y aunado al ello observamos mutaciones en los genes encargados de las vías de señalización intracelular (vías tirosina quinasa) manteniendo activa la proliferación celular por varios mecanismos como:

- Sintetizar o estimular la síntesis de ligandos similares a los factores de crecimiento. Figura 11
- Expresar nuevo receptores de membrana que responden a dichos factores de crecimiento.
- Aumentan expresión de receptores tirosin quinasa
- Mutaciones en las vías de señalización de retorno del receptor y así se mantienen activas.

El oncogén RAS pertenece a la vía de las tirosin quinasa activadas por mitógenos MAPK se encuentra mutado en el 33% de los cánceres humanos.

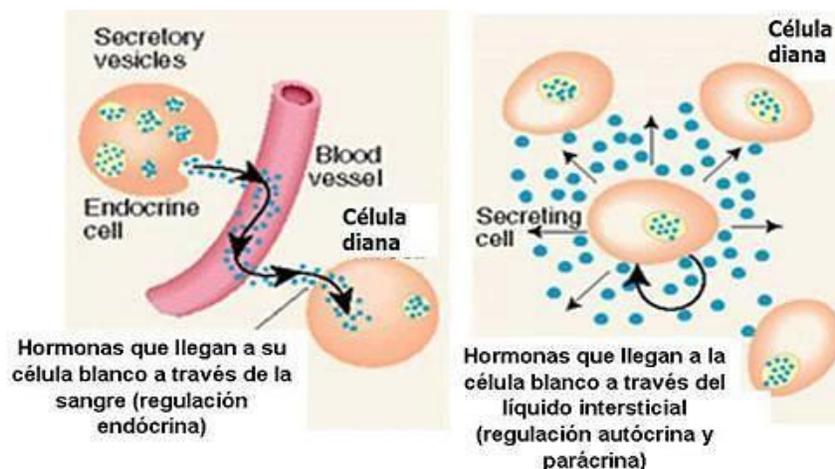


Figura 11 Independencia de señales de crecimiento; las células tumorales comienzan una regulación autócrina y parácrina¹³



Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento:

El crecimiento incontrolado de las células tumorales también se encuentra favorecido por la evasión de los mecanismos de regulación negativa de la división celular, los cuales están regulados por los genes supresores de tumor; que son los encargados de limitar la proliferación tumoral.

En general el punto de acción de ellos es la transición de la fase G1 a S, y probablemente actúan por inducción de la división celular a partir del ciclo celular para entrar en la fase G0.¹⁰

Los principales y más estudiados son el gen RB y p53.

Gen RB: localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 13, codifica una proteína de transcripción nuclear la rRB, existe en forma activa e inactiva; cuando se encuentra activa bloquea la división celular la unir con el factor de transcripción E2F y por lo tanto inhibe el ciclo celular en la fase G1 a S; mientras que su forma inactiva ocurre cuando es hiperfosforilado por las cinasas dependientes de ciclinas, y los factores de crecimiento de unen a sus receptores. Lo cual elimina la función de la proteína para la que codifica y por lo tanto la vía de proliferación es estimulada.

Gen p53: localizado en el brazo corto (p) del cromosoma 17, normalmente está presente en pequeñas cantidades y se acumula después del daño en el DNA. Sus dos principales funciones son bloquear la actividad mitótica al inhibir las ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas e impedir que entre a fase g1. Es en este momento cuando la célula repara el ADN dañado; y promueve la apoptosis, es decir identifica aquellas células que no pueden ser reparadas y dirige a las células a la apoptosis al activar al gen BAX. Debido a ello este gen es llamado el “guardián de genoma”. Su forma mutada permite que las células dañadas no sean



reparadas, sobrevivan y proliferen, conduciendo así a la transformación maligna. Este gen se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de los cánceres humanos.⁸

Evasión de apoptosis:

El crecimiento del tumor depende tanto de la división celular como de la tasa de muerte celular, que ocurre principalmente por apoptosis; que va a ser iniciada por el receptor CD95, además existe intervención de otros factores proapoptóticos (BAD, BAX, BID Y p53) e inhibidores de la apoptosis (BCL-2 y BCL-X). Estos van a culminar con la activación de las “caspasas” que van a llevar a cabo la degradación celular hacia corpúsculos que puedan ser fagocitados por otras células.

Se describen dos vías apoptóticas:

- Vía extrínseca o de receptores de muerte, se activa por medio de la unión de receptores a factor de necrosis tumoral (TNF)
- Vía intrínseca o mitocondrial, es regulada por proteínas de la familia BCL-2 conformada por proteínas anti-apoptóticas y pro-apoptóticas.¹⁰

Los mecanismos mediante los cuales las células evaden la apoptosis son:

- ❖ Alteración en el balance de proteínas pro-apoptóticas y anti-apoptóticas.
- ❖ Disminución de actividad de las caspasas.
- ❖ Falla en la señalización del receptor de muerte.⁸ Figura 12

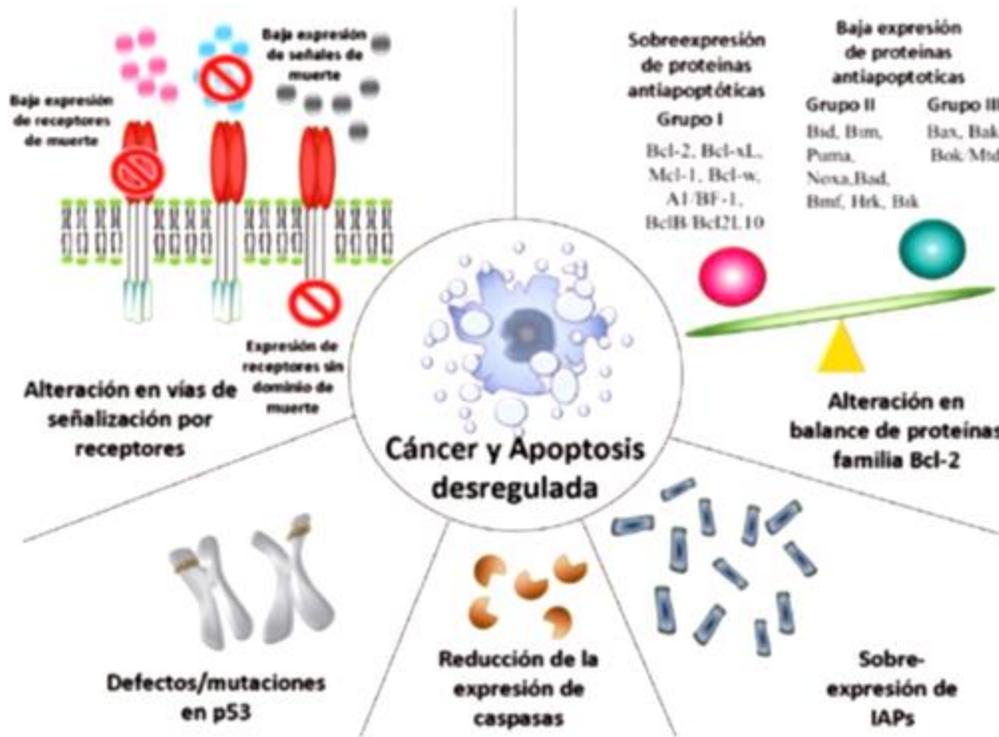


Figura 12 Mecanismos de evasión de la apoptosis¹⁴

Activación de un potencial de replicación inmortal:

La mayoría de las células pasan por una limitada cantidad de divisiones celulares que va de 60 a 70 veces, esto es conocido como límite de Hayflick; después de alcanzado este límite los telómeros se pierden y por lo tanto las células pierden su capacidad de mitosis. Cuando las células alcanzan este punto pueden entrar a la senescencia o apoptosis. Figura 13

Las células cancerosas sobrepasan este límite y continúan con una mitosis de manera indefinida ya que tienen una enzima telomerasa con regulación muy positiva entrando así en un proceso llamado inmortalización.

La expresión de la enzima telomerasa, junto a mutaciones en p53 (inactivación), evitan la crisis celular, el envejecimiento, las mitosis no se hacen más lentas ni cesan.

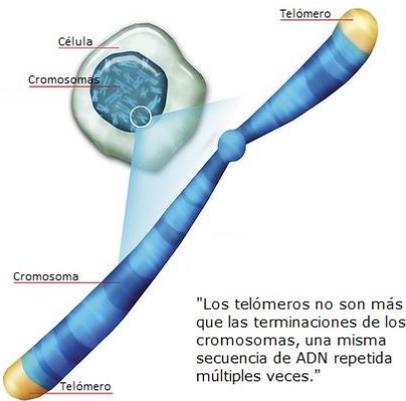


Figura 13 Telómero ¹⁵

Angiogénesis sostenida:

Durante el crecimiento es necesaria la formación de nuevos vasos sanguíneos, ya sea a partir de vasos preexistentes o angiogénesis para nutrir y llevar oxígeno al tumor; pero también las células endoteliales recién formadas elaboran algunos factores de crecimiento útiles para la progresión del cáncer primario y la metástasis.¹⁰ Figura 14

La angiogénesis está regulada por moléculas pro y anti-angiogénicas que normalmente se encuentran en balance, y cuando se pierde en el tejido tumoral favorece el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos.⁸

El crecimiento tumoral genera hipoxia local y estimula la producción de citoquinas angiogénicas como factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2), y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) entre otros.¹⁰ Pero también encontramos factores antiangiogénicos como la trombospondina-1 (producida por las células tumorales), la angiostatina, endostatina y vasculostatina.

La forma mutada de p53, conduce a la eliminación del papel antiangiogénico de la trombospondina-1, favoreciendo la angiogénesis continúa.⁸

La estimulación de los receptores VEGF-R1 Y 2 activa una vía tirosina quinasa que produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, mitosis de células endoteliales y migración.¹⁰

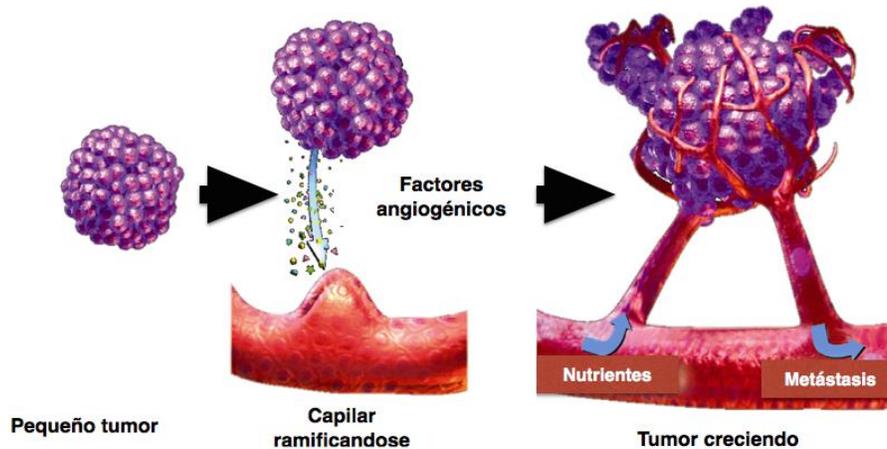


Figura 14 Proceso de angiogénesis¹⁶

Reprogramación del metabolismo energético:

En condiciones normales y en presencia de oxígeno las células degradan la glucosa a dióxido de carbono en la mitocondria; en las tumorales existe una reprogramación del metabolismo a glucólisis a pesar de tener oxígeno disponible, a ello se le denomina efecto Warburg.^{17, 18} Figura 15

En los tumores a diferencia de los tejidos normales existe un ambiente ácido que es resultado de la producción de lactato y otros ácidos.

Varios tipos de cáncer presentan las siguientes características mitocondriales:

- ❖ Deleción del ADN mitocondrial
- ❖ Contenido mitocondrial reducido
- ❖ Morfología mitocondrial alterada
- ❖ Capacidad oxidativa dañada
- ❖ Aumento de producción de lactato
- ❖ Actividad glucolítica aumentada⁸

Este metabolismo mitocondrial alterado unido a la deficiencia en el funcionamiento del ciclo de Krebs puede estar favoreciendo el crecimiento de las células tumorales.

Esta alteración en la glicolisis puede ser promovida por la activación de oncogenes como c-MYC, USF1, v-SRC, h-RAS o factor de inducción de hipoxia (HIF-1^a).

Se tiene la hipótesis que los tumores requieren de modificar el metabolismo para cumplir las demandas bioenergéticas y biosintéticas del rápido crecimiento.¹⁸

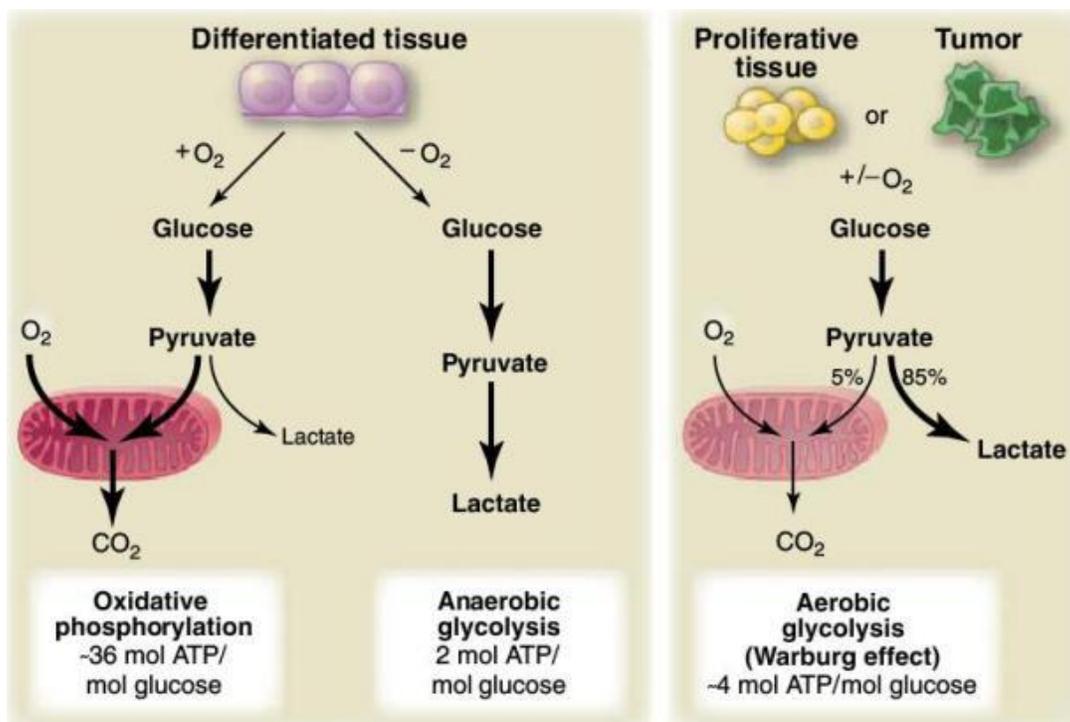


Figura 15 Efecto Warburg¹⁹

Evasión de la destrucción inmune:

Cuando existe algún daño en la célula y se produce una célula tumoral, es detectada normalmente por mecanismos del sistema inmune innato (monocitos, macrófagos, células natural killers (NK) etc) y adaptativo (linfocitos T y B).

Las células tumorales son reconocidas dado que presentan un patrón proteico distinto a las células normales, es difícil el reconocimiento ya que existe una



inmuno tolerancia por ser células del mismo individuo. Cambian su perfil antigénico y aumentan la expresión de citoquinas y quimiocinas que regulan el microambiente y favorecen el reclutamiento de monocitos, macrófagos, suprimiendo la actividad del sistema inmune y regulando la neovascularización.

Algunas células tumorales escapan de la vigilancia inmunológica y entran en un estado de equilibrio y entran en una fase de dormancia funcional, hasta que emergen clones que no son reconocidos, escapan al control y continúan su estado proliferativo, a este proceso se le conoce como inmunoeedición.

La presencia de células del sistema inmune adaptativo dentro del tumor es un indicador de mejor pronóstico que aquellos en los que no se encuentran.

Invasión y metástasis:

La mayor cantidad de muertes asociadas a tumores es debido a la diseminación a distancia y el desarrollo de metástasis. Solo algunas células adquieren la capacidad de penetrar en tejidos adyacentes (invasión) y posteriormente a sitios distantes. Este punto será desarrollado más adelante.¹⁰

Progresión del cáncer y heterogeneidad tumoral (actividad clonal):

Con el paso del tiempo el cáncer se vuelve más agresivo y este proceso es llamado progresión tumoral.

Estos muestran mayor tamaño, mayor grado histológico es decir tienen menor diferenciación y mayor anaplasia, pueden mostrar además áreas de necrosis tumoral, invasividad y metástasis.

Este atributo se deba a que con el paso del tiempo las células adquieren más heterogeneidad; es decir aunque las células son de origen monoclonal adquieren nuevas mutaciones que a su vez producen nuevos clones con un fenotipo más agresivo.⁸ Figura 16

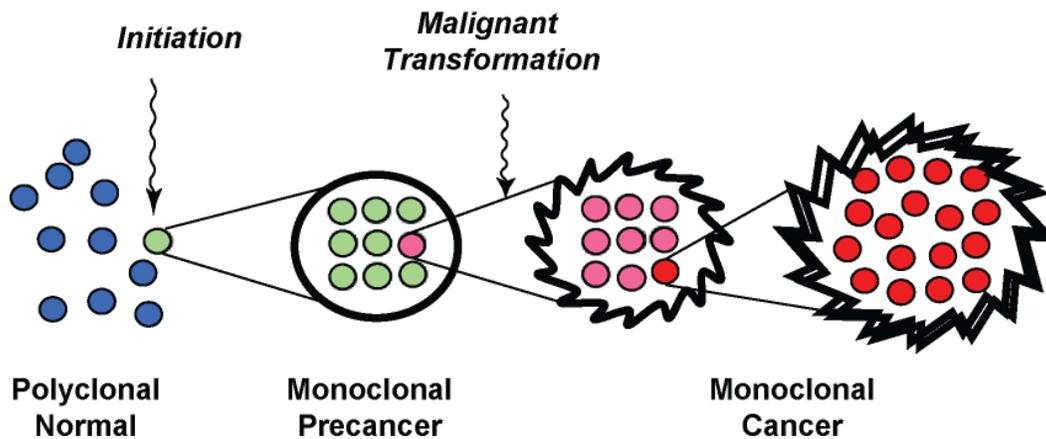


Figura 16 Origen monoclonal de las células tumorales.²⁰

3.- METÁSTASIS

La metástasis se puede definir como “*la capacidad que tienen las células malignas de desprenderse del tumor primario, migrar e implantarse en los tejidos de un órgano distante, proliferando y formando nuevos tumores secundarios*”. Figura 17

La diseminación metastásica es un proceso clave en el cual esta enfermedad se caracteriza por lesiones circunscritas y tratables de manera local, y durante su progresión se transforma en una enfermedad generalizada y su tratamiento es de manera sistémica.

En la historia del cáncer se pueden describir tres fases:

1. La fase de crecimiento local, a partir de que una célula sufrió una mutación.
2. La diseminación micrometastásica causada por la migración de células tumorales aisladas o en pequeños grupos que son difícilmente detectables.
3. Una tercera fase que se caracteriza por la proliferación de células tumorales hacia órganos distantes del tumor primario.²² La metástasis es la causa principal de aproximadamente el 90% de las muertes por tumores. ^{22, 23, 24, 25}

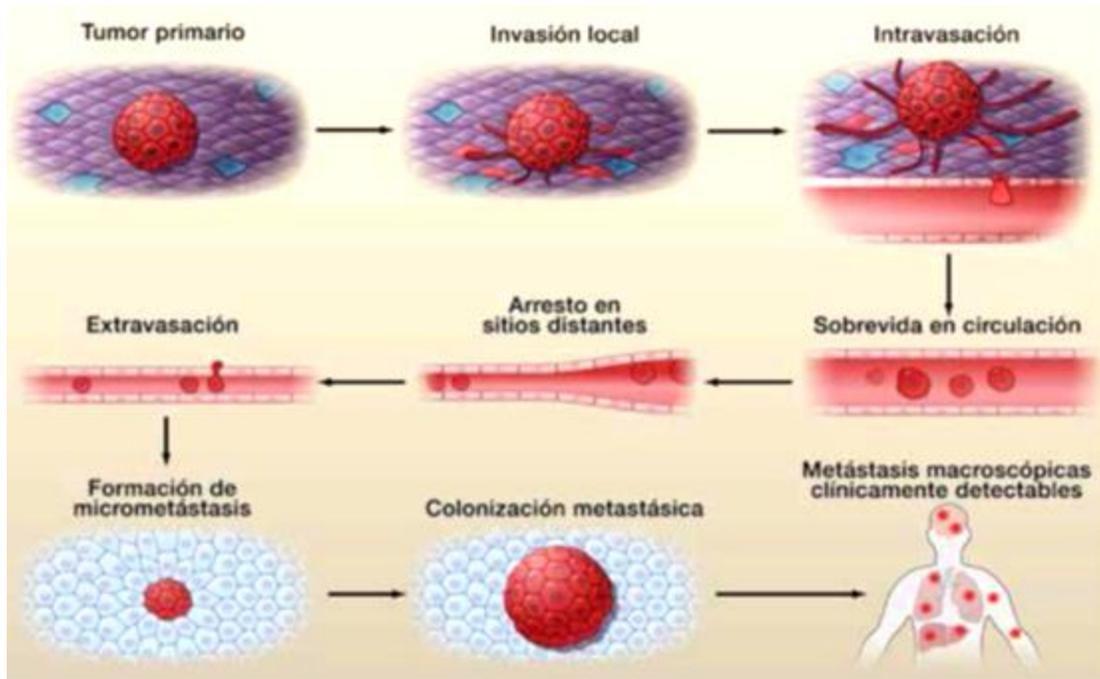


Figura 17 Cascada metastásica ²³

3.1 Vías metastásicas

Puede realizarse a través de diferentes vías como lo son la diseminación directa, linfática o hemática.

Diseminación directa: se realiza a través de espacios o planos que tienen menor resistencia tisular, a través de espacios perineurales o perivasculares, en conductos naturales, fascias musculares, y pueden tener o no continuidad con los focos primarios sin necesidad de acceder a las vías linfática o hemática.²⁶

Diseminación linfática:

El sistema linfático tiene un papel muy importante en el balance del tumor primario debido a que complementa las funciones del sistema vascular sanguíneo regulando el balance de los líquidos tisulares y facilitando el transporte de proteínas intersticiales.



La linfa a través de estos vasos llega hacia los ganglios linfáticos y se continúa hacia los linfocitos, macrófagos, y células presentadoras de antígenos e inician la respuesta inmunológica.²⁷

Sin embargo aunque para fines didácticos exista una división entre la diseminación linfática y hematógena debemos de recordar que no son procesos aislados uno del otro ya que entre ellos existen numerosas conexiones y por lo tanto las células cancerosas pueden pasar de un sistema a otro.²⁶ En general se sabe que los carcinomas siguen el proceso de metástasis por vía linfática, mientras que los sarcomas por vía hematógena.⁸

No se ha logrado definir si la metástasis es un proceso que dependa de la invasión o formación de nuevos vasos linfáticos es decir linfangiogénesis o porque el tumor tenga un crecimiento en torno a los vasos linfáticos ya existentes.

Se ha demostrado que las células neoplásicas secretan factores que propician la interacción entre ellas y las células endoteliales linfáticas tales como factores de crecimiento, quimiocinas, moléculas de la matriz extracelular y de la adhesión.

Algunos autores sugieren que las células neoplásicas se diseminan a través de los vasos linfáticos preexistentes y que proliferan debido a la influencia del microambiente tumoral. Es posible que los vasos linfáticos dentro del tumor son deficientes debido a que existe presión en el interior del tumor.²⁷ Aunque otros autores como Kim y cols. observaron la existencia de finos brotes linfáticos.

Se piensa que el mecanismo de penetración se realiza por medio de diapédesis atravesando las estructuras de las paredes de los vasos linfáticos tal como lo hacen los leucocitos; una vez que las células tumorales invaden los capilares linfáticos, llegan al seno marginal del ganglio linfático pudiendo quedar retenidas y crecer en la cavidad sinusal subcapsular y liberar nuevos émbolos de células tumorales hacia otros ganglios.



Según Bonadona y Molinari la diseminación puede adoptar las siguientes modalidades: 1) invadir las cadenas linfáticas hasta desembocar en la sangre venosa, 2) invasión periganglionar llevada a cabo mediante la rotura de la cápsula o 3) invasión de los capilares y vénulas de los vasos linfáticos teniendo acceso a la corriente sanguínea por medio de anastomosis linfático-venosas llegando así a órganos diana.²⁶

La detección de metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales es un determinante importante en la etapificación del cáncer y de su seguimiento clínico.²⁷

Diseminación hemática:

La diseminación hemática constituye la vía de propagación más importante para una gran parte de los tumores malignos.^{26, 23} Figura 18.

Durante el proceso de diseminación las células del tumor primario siguen una serie de pasos denominada cascada metastásica:

- Invasión local de los tejidos circundantes
- Intravasación
- Supervivencia en la circulación
- Arresto en órganos distantes
- Extravasación
- Formación de micrometástasis
- Colonización metastásica

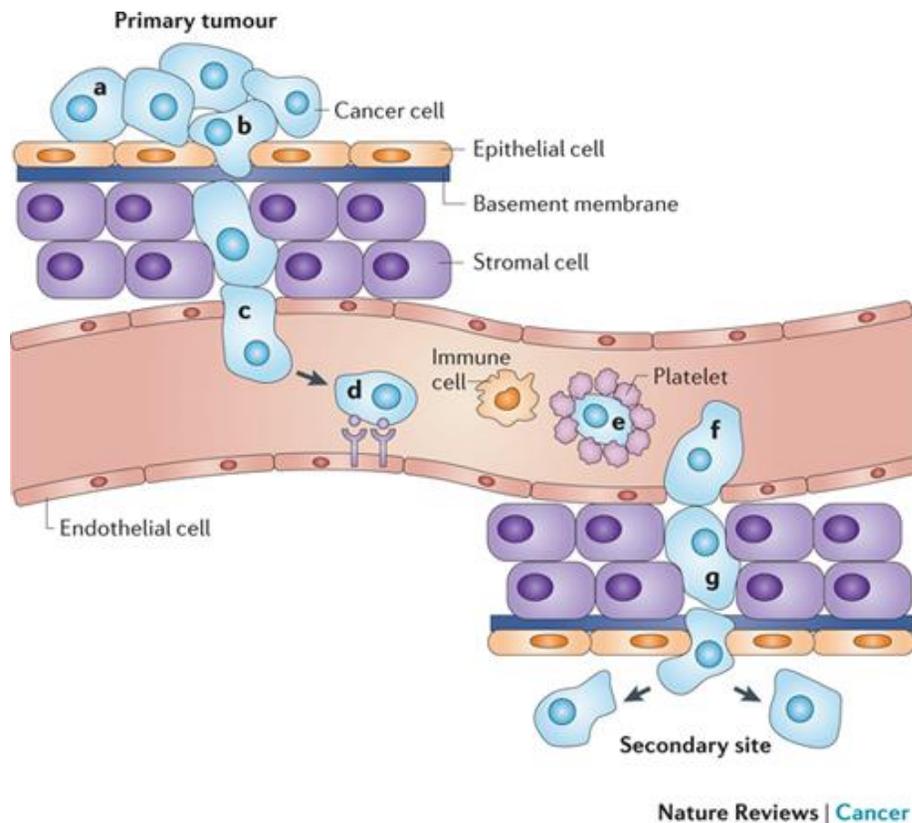


Figura 18 Diseminación hemática ²⁸

Invasión local:

En este primer paso las células del tumor primario que se encuentran bien delimitadas invaden el parénquima de las células adyacentes normales. Primero las células cancerosas atraviesan la membrana basal (MB), seguida de la matriz extracelular (MEC) que es donde se encuentran factores de crecimiento que pueden ser liberados. La MB también es un importante mediador de la adherencia entre la célula y la matriz dando lugar a alteraciones en la polaridad, proliferación, invasividad y la supervivencia.

Las células pueden utilizar distintos mecanismos para poder invadir el mesénquima que los rodea: puede ser en grupo en una modalidad que se denomina “invasión colectiva”.

La entrada de las células neoplásicas en el estroma facilita la comunicación con los vasos sanguíneos y por lo tanto la oportunidad de llegar hacia sitios distantes.²³

Para poder llevar a cabo con eficiencia este paso las células tumorales tienen que superar las uniones intercelulares a este proceso se le conoce como transición epitelio mesénquima (TEM). Los marcadores más importantes de la TEM son: disminución de moléculas de adhesión celular como la E-cadherina, sobreexpresión de metaloproteasas (MMPs), la translocación de algunos factores de transición incluyendo B-catenina; la disminución de E-cadherina hace que se pierda la característica epitelial y adquiriendo la mesenquimatosas. Figura 19

Además de ello hay un cambio en la expresión de E-cadherina a N-cadherina, a este proceso se le ha denominado “switch de cadherina”, siendo ésta responsable de los cambios en el fenotipo de células epiteliales a fibroblásticas. Seguido de esto, se libera B-catenina que actúa como un factor de transcripción de varios genes que participan en procesos como es la (reparación de ADN, crecimiento y proliferación).^{29, 30, 31}

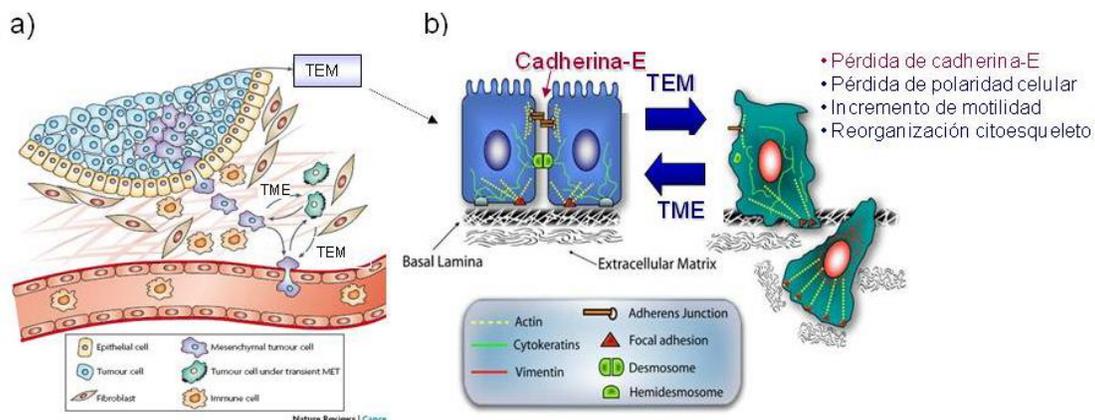


Figura 19 Transición epitelio- mesenquima³²



Una vez que las células cancerosas han invadido el estroma se encuentran en él con una gran variedad de células como fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliales, adipocitos, macrófagos, y otras células del sistema inmune, así como también células madre derivadas de la médula ósea como células madre mesenquimales.

Estas células estromales también tienen la capacidad de secretar ciertas sustancias como las interleucinas que contribuyen a la agresividad del cáncer, por ejemplo las células tumorales estimulan un estroma inflamado y éste ayuda a la malignización de las células.²³

Intravasación:

El término intravasación se refiere al proceso en el cual las células cancerosas entran a la luz del vaso.³³ La intravasación puede ser facilitada por los cambios moleculares que se presentan en el endotelio de los vasos sanguíneos los cuales involucran a los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las células tumorales estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos llamada neo angiogénesis. A diferencia de los vasos sanguíneos normales su estructura es bastante irregular; y se encuentran en un estado de reconfiguración continua.

La debilidad entre las uniones intercelulares del endotelio en la microvasculatura asociada al tumor y una deficiencia en la protección por parte de los pericitos facilitan la intravasación. La ciclooxigenasa-2 (COX-2), epirregulina (EREG), MMP-1, MMP-2 se encuentra directamente ligada a la neo angiogénesis y a la entrada de células en el torrente sanguíneo.²³

La necrosis tumoral puede facilitar la aparición de metástasis en algunos tumores ya que se favorece el desprendimiento de células tumorales y su intravasación; esto puede deberse a la presencia de enzimas proteolíticas en los extractos necróticos. La distribución de zonas de necrosis también es un factor importante para el comportamiento metastásico ya que aquellos tumores con una zona



central de necrosis y bordes bien delimitados tiene mejor pronóstico que aquellas con varias zonas de necrosis.²⁶

Supervivencia en la circulación:

Una vez que las células tumorales han logrado entrar en los vasos sanguíneos con éxito se pueden difundir por la circulación venosa y arterial.²³ Aunque solo sobrevive un pequeño porcentaje de las células tumorales que penetran en el torrente sanguíneo cuya cifra va de 0.1% al 0.0001% aproximadamente²⁶, este es un paso crítico para las células tumorales ya que dentro de los vasos sanguíneos se encuentran con condiciones tóxicas para las células tumorales; existen varias razones para considerar esto por ejemplo en situaciones normales las células no pueden sobrevivir y proliferar sin la adhesión mediada por integrinas entre ellas mismas o a un tejido, en ausencia de esta adhesión las células suelen entrar a un proceso denominado anoikis, que es una apoptosis provocada por la falta de adhesión a un sustrato sólido. Sin embargo las células tumorales logran evadir esta restricción, en una etapa llamada “independencia de anclaje” con la finalidad de establecer un tumor secundario.³³

Por otro lado la tirosina cinasa (TrkB) fue identificado como un supresor de la anoikis cuya expresión se requiere para la progresión metastásica de las células epiteliales intestinales.

Un tema de gran interés es el tiempo que permanecen las células en la circulación; se estima que las células tumorales del cáncer pueden sobrevivir en ella varias horas, sin embargo se piensa que debido a que las células tienen un tamaño de aproximadamente 20-30(μm) quedan atrapadas en lechos capilares de (8 μm) tan solo unos minutos después de lograda la intravasación y mucho antes de que se active el sistema anoikis.

Además de estos factores las células tumorales tienen que enfrentarse a la fuerza de alto cizallamiento que puede causar daños en las células, a la falta de señalización de factores de crecimiento en la circulación, a las células del sistema

inmune innato, especialmente a las natural killers y por último a la alta concentración de oxígeno y linfocitos.

Sin embargo las células tumorales suelen evadir estos mecanismos de defensa por medio de mecanismos similares a los de la coagulación; la formación de micro-émbolos generada por la unión a plaquetas, trombocitos y eritrocitos un proceso mediado por la acción de selectinas L y P por lo cual las células tumorales logran evadir al sistema inmune y logran sobrevivir, llegando al sitio tisular distante.^{23, 33} Figura 20.

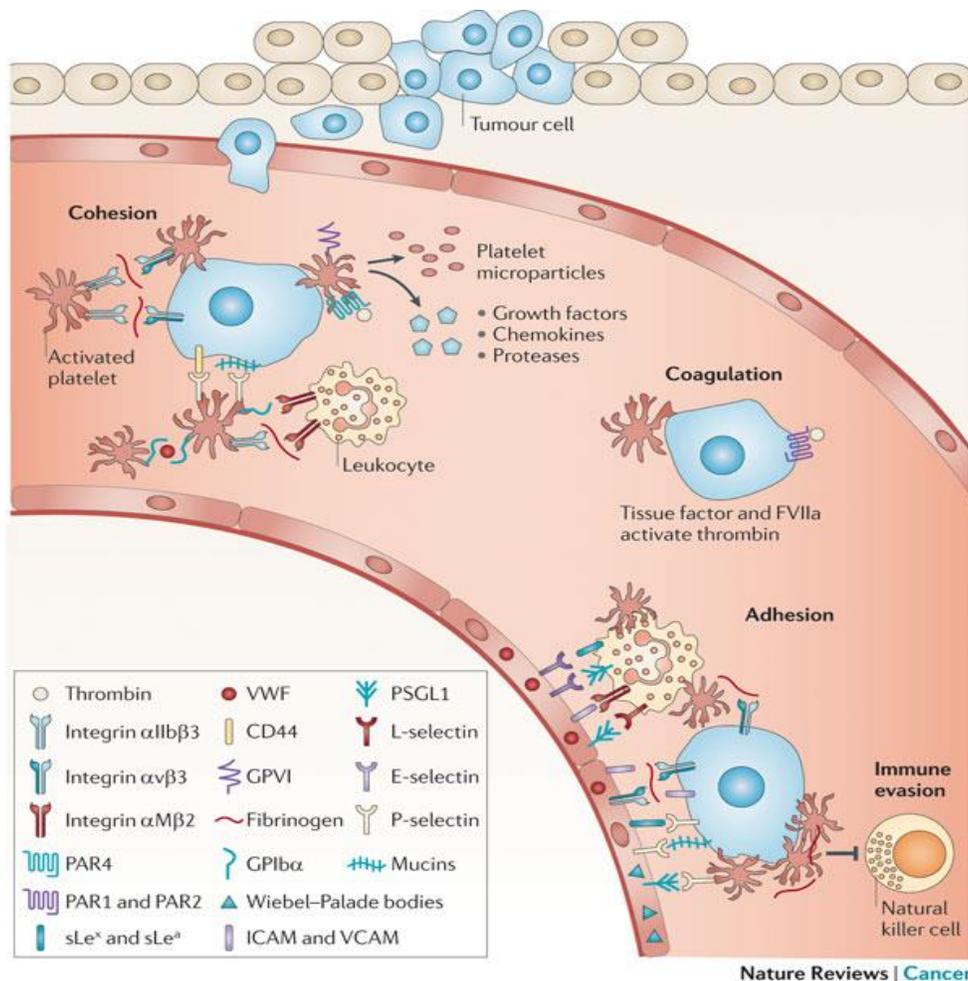


Figura 20 Moléculas y mecanismos implicados en la supervivencia dentro de la circulación.³⁴



Las señales recibidas por el tumor primario son importantes para el proceso de metástasis, sin embargo también es de gran importancia la señalización en el momento del paso en los vasos sanguíneos.³⁵

Arresto en órganos distantes:

Existen dos teorías para explicar el atrapamiento de las células cancerosas en el torrente sanguíneo una a través de la deformación relativa de los vasos sanguíneos junto con la capacidad celular de modificar su forma, condiciona el tránsito de las células tumorales en la microcirculación, ya que las células tumorales tienen menor grado de deformación que los eritrocitos y por lo tanto es más fácil crear atrapamientos en vasos sanguíneos de menor calibre, y facilitar en este sitio la extravasación. La otra explicación es por medio de mecanismos específicos, en la cual se piensa que las células reciben señalización para adherirse al endotelio de los vasos sanguíneos de órganos específicos.³³

Se ha demostrado que algunos tipos de cáncer producen metástasis hacia los mismos órganos, esto se debe a una red capilar llamada factor hemodinámico. Por ejemplo el cáncer de mama se disemina a hueso, pulmones, cerebro e hígado; mientras que las del cáncer de próstata predominan principalmente en hueso.^{26, 31}

Sin embargo también existen moléculas que intervienen en la selección específica de órganos diana, como el receptor CXCR-4 que desempeña un papel vital en la metástasis.³¹

Extravasación:

Cuando las células tumorales salen de los capilares pulmonares y alcanzan la circulación arterial general, pueden alcanzar la extravasación mediante dos formas; la primera es que las células continúen su crecimiento dentro del vaso provocando su rotura y por lo tanto facilitan su extravasación, y la segunda similar a la de la intravasación e incluye la degradación del endotelio por medio de

proteólisis; se piensa también que pueden utilizar mecanismos como la diapedésis sin embargo se ha demostrado que las células tumorales carecen de las capacidades y receptores necesarios . Figura 21

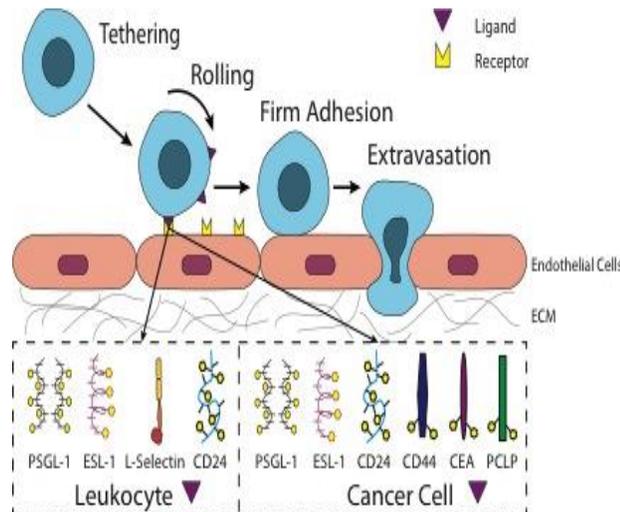


Figura 21 Mecanismo de extravasación de las células tumorales ³⁶

La permeabilidad de los vasos representa también un factor decisivo en esta fase ya que por ejemplo en los pulmones los vasos sanguíneos tienen una barrera prácticamente impermeable, en cambio en el hígado y huesos los vasos son fenestrados, con mayor permeabilidad y esto les ayuda a las células tumorales a salir del torrente circulatorio.

Existe una teoría conocida de Paget en la cual se cree que las células tumorales solo colonizan en tejidos diana compatibles y que factores secretados por las células cancerosas “semillas” pueden influir en el tipo de metástasis formada, pueden también regular la expresión de otras moléculas para dirigir la colonización en otros órganos. Existen interacciones entre ambos ambientes como la de RANK-RANK-L que ayudan a las células tumorales a sobrevivir en nuevos ambientes.^{24,}



Con el fin de superar las barreras físicas el tumor primario es capaz de secretar ciertas moléculas que hacen al endotelio vascular pulmonar mucho más permeable; tal como la angiopoyetina-4 y factores como COX-2, MMP-1 y MMP-2 que son factores encargados de interrumpir la unión celular y por lo tanto favorecen la extravasación.^{33, 23}

También están involucradas otras moléculas como: LFA-1, ICAM-2, CD-3, ICAM-1.³³

Formación de micrometástasis:

El nuevo tejido en el que se encuentran las células tumorales no proporciona los mismos factores de crecimiento necesarios que el tejido original; por lo tanto una gran cantidad de células mueren al llegar a tejidos distantes.³³

Se han realizado estudios en los cuales se propone que las células sobreviven en el nuevo ambiente en tres estados alternativos: 1) como células solitarias que permanecen en un estado no proliferativo o de latencia, 2) como micrometástasis y éstas permanecen como pequeñas lesiones debido a un equilibrio entre la proliferación y la apoptosis, 3) en crecimiento activo como lesiones macrometastásicas.²⁵ Imagen 22.

Las diferencias en el ambiente que contribuyen a la ineficiencia metastásica pueden ser el cambio en la estructura del estroma, factores de crecimiento y citoquinas disponibles e incluso la micro arquitectura del tejido.²³

Es posible que una vez en el sitio y gracias a una continua división celular exista una acumulación de alteraciones epigenéticas teniendo como resultado un fenotipo que tenga ventaja sobre el ambiente que permitan un establecimiento eficaz de metástasis. O bien puede ocurrir que el ambiente del tejido cambie debido al envejecimiento, daño, enfermedad y se produzca una liberación de células del estado latente.²⁵ Se ha propuesto un modelo en el cual se piensa que

las células tumorales preparan un nicho viable o premetastásico para que esté listo antes de la llegada de las células.^{23, 25}

Colonización metastásica:

Una vez que las células tumorales han superado las condiciones desfavorables con las que se encuentran, el resultado es una macrometástasis en estado de proliferación y con la capacidad de generar sitios secundarios de metástasis a más de un órgano. Se ha generado la teoría de que el estroma de tumores agresivos, sitios de cicatrización de heridas son sitios viables de colonización ya que muestran pocas exigencias adaptativas de las células que se han diseminado. Figura 22

En este punto es importante mencionar que existe un nuevo proceso de neo angiogénesis para proporcionar el soporte nutricional a las células tumorales.^{23, 24,}
33

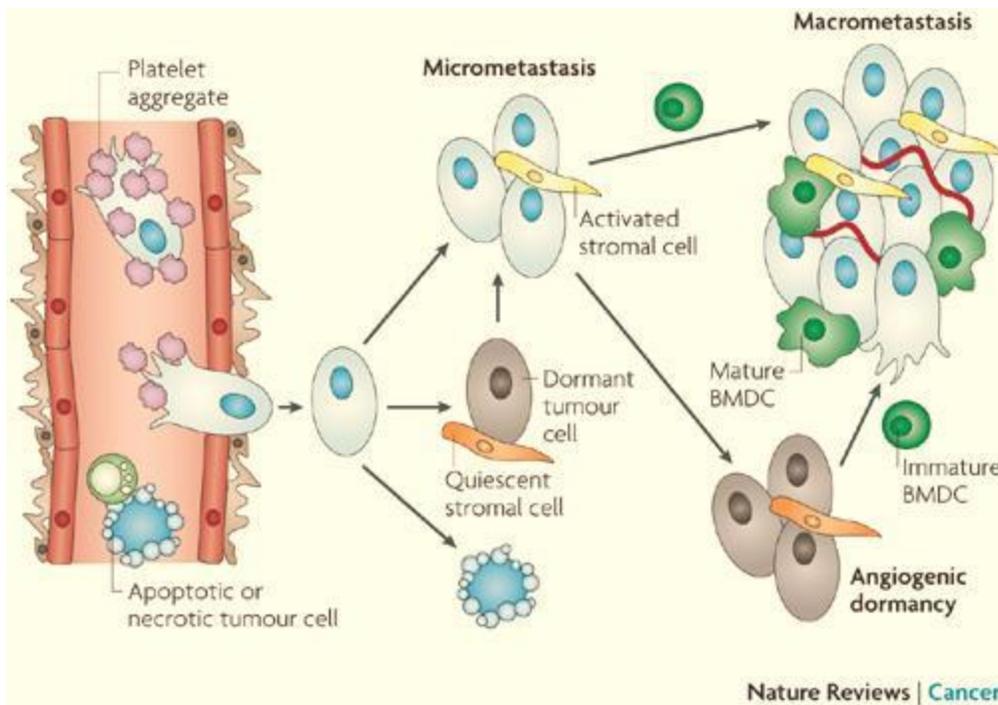


Figura 22 Formación de micrometástasis y colonias metastásicas ³⁷

3.2. Moléculas de adhesión que regulan la invasión y metástasis.

La vía de metástasis completa, desde la unión celular de la célula a la matriz adyacente hasta el crecimiento en un sitio distante, esta mediada por moléculas de adhesión celular (CAM) secretadas por las células tumorales, todas ellas van a depender del tipo de tumor, del clon individual, la etapa de progresión y el paso específico del proceso metastásico.

Pero en general tenemos algunas moléculas principales encargadas de la adhesión celular. Figura 23:

- ❖ Integrinas
- ❖ Selectinas
- ❖ Cadherinas
- ❖ Superfamilia de moléculas de adhesión a la inmunoglobulina

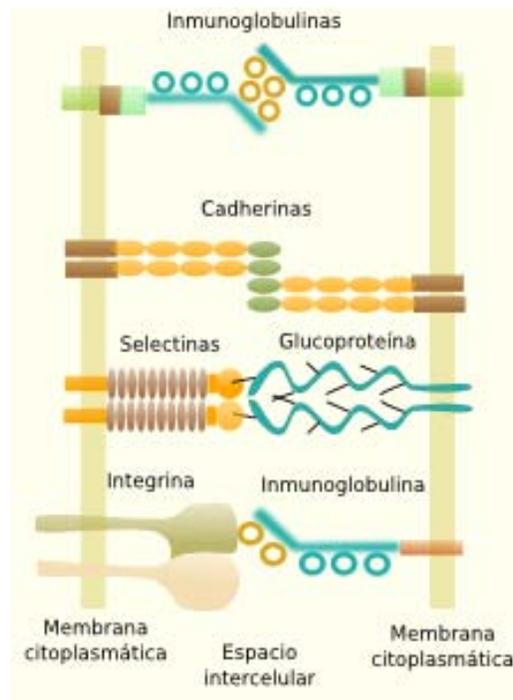


Figura 23 Moléculas de adhesión CAM'S ³⁸



Integrinas:

Son receptores transmembrana que participan en la unión entre la célula y la matriz, además entre células. La unión con sus ligandos estimula la señalización intracelular, expresión génica durante la migración, proliferación, diferenciación y supervivencia celular.

Además también tienen un papel importante en la expresión, localización y activación de colagenasas como las metaloproteasas implicadas en la transición epitelio mesenquimal, además pueden dar especificidad a la búsqueda de los sitios más propicios para el desarrollo de las células cuando entran en la cascada metastásica y así influir en la localización de las metástasis.⁸

Selectinas:

Las selectinas se unen a las células del sistema inmune en los sitios de lesión en la respuesta inflamatoria. Las selectinas poseen tres subgrupos L, P y E. El grupo L se expresa en la mayoría de los leucocitos, el grupo P se distribuye a partir de las membranas de los gránulos secretores de las plaquetas activadas y las células endoteliales y el grupo E se expresa en las células del endotelio que han sido activadas por citoquinas. Las selectinas se unen de forma específica a los carbohidratos de los vasos de los nódulos linfáticos, endotelio o plaquetas activadas.

Estas moléculas tienen una gran importancia en la supervivencia dentro de la circulación de las células tumorales y su extravasación hacia los sitios de metástasis.³⁹

Cadherinas y cateninas:

Las cadherinas son glucoproteínas transmembrana dependientes del calcio, constituyen un grupo de moléculas implicadas en la adhesión intercelular. La mejor caracterizada es la cadherina-E(2), esta molécula se expresa sobre la superficie de todos los epitelios y participa en la unión intercelular.



La adhesión célula-célula en el epitelio es llevada a cabo por medio de tres tipos de uniones: estrechas (tight junctions), adherentes (adherence junctions) y de brecha (gap junctions).

Las dos primeras están involucradas en la resistencia y polaridad celular al formar algunos tejidos, también inhiben la proliferación celular durante la tumorigénesis, mientras que las uniones de brecha son fundamentales en el intercambio metabólico del transporte de moléculas entre las células.²⁹

Las cateninas (alfa, beta y gama) son proteínas que interactúan con la cadherina-E creando un enlace mecánico entre ella y el citoesqueleto. En conjunto las cadherinas y cateninas son muy importantes en el proceso de invasión y metástasis. La expresión de las cadherinas y cateninas está disminuida en casi todos los carcinomas teniendo como resultado que las células tumorales abandonen el tumor principal invadiendo el tejido adyacente y favoreciendo la metástasis. Desde el punto de vista clínico la expresión de E-cadherina está inversamente relacionada con el grado tumoral y la mortalidad del paciente.

Superfamilia de moléculas de adhesión a la inmunoglobulina:

Son glicoproteínas de membrana, las más conocidas son: las moléculas de adhesión intercelular (I-CAM), y poseen tres tipos de receptores I-CAM 1, I-CAM 2 e I-CAM 3; están presentes en muchos tipos celulares; en células endoteliales se unen con receptores selectina o integrina para atravesar el endotelio.

Las moléculas de adhesión de las células vasculares (V-CAM) se encuentran en células endoteliales pero también en macrófagos y células del sistema inmune.

Moléculas de adhesión a las células nerviosas (N-CAM) se encuentran en neuronas durante la organización del sistema nervioso central, pero también se encuentran en otras células.³⁹

4. CÁNCER ORAL

Dentro de la clasificación de neoplasias de cabeza y cuello nos encontramos con el cáncer oral, *entendemos por cáncer oral a aquellas neoplasias malignas, desarrolladas a partir de la mucosa oral.*⁴⁰ Figura 24.

El cáncer oral constituye un problema a nivel mundial, debido a que no solo genera una mortalidad significativa, sino que también provoca pérdida de la función, desfiguración extensa, cambios en la conducta, problemas económicos y sociológicos. La OMS predice un aumento continuo de esta enfermedad en todo el mundo.⁴¹ Los sitios de mayor incidencia del cáncer oral son: lengua, labio y piso de boca.



Figura 24 Aumento de volumen en el borde lateral de la lengua⁴⁰

Signos y síntomas:

Los pacientes con un desarrollo incipiente suelen no presentar síntomas, y mínimos hallazgos físicos, y pueden ser lesiones rojas, mezclas rojas con blanco o blancas; de aspecto polipomatoso. Con el crecimiento del tumor, las lesiones se hacen visibles o palpables, pueden volverse ulcerativas y sangrar.

Los síntomas que puede provocar el cáncer en estado avanzado localizado son: dolor en el oído, dificultad para abrir la boca, masticar y hablar, sangrado, mal aliento, pérdida de peso, hinchazón del cuello.

Los síntomas en cáncer oral extremadamente desarrollado presentan úlceras con áreas de necrosis, y extensión a estructuras como el hueso, músculo y piel. Mientras que en el cáncer en etapas finales pueden presentar fístulas orocutáneas y anemia severa.

Las características clínicas dependen de la zona intraoral afectada:

- Lengua: áreas rojas dispersas con nódulos o úlcera
- Piso de boca: área roja con úlceras pequeñas o lesiones papilares.
- Labio inferior: borde bermellón con costras o úlceras. Figura 25



Figura 25 Carcinoma basocelular de labio y piel de barbilla⁴²

- Labio superior: poco frecuentes, pero generalmente en piel y se extienden a mucosa.
- Encía: crecimiento úlcero-proliferativo.
- Los tumores de borde alveolar se asocian a pérdida de dientes con dolor y a sangrado durante el cepillado.

Todas las úlceras bucales que no sanan, deben alertarnos de un posible carcinoma.



En cuanto a la diseminación, es muy frecuente hacia el hueso, ya sea el maxilar o mandíbula, otros lugares son a labio, tejidos profundos, piso de boca, musculo milohioideo y glándula sublingual en estados tardíos.⁴³

4.1. Epidemiología

4.1.1 Mundial:

El cáncer de la cavidad oral ocupa el 6° lugar de las neoplasias malignas a nivel mundial, representa el 5% de los tumores malignos y el 30% de todas las neoplasias de cabeza y cuello^{44, 45, 46}, la prevalencia varía en relación al desarrollo social y a las características geográficas y demográficas del país. A nivel mundial una gran proporción de los casos de cáncer en la cavidad oral son diagnosticados en una etapa tardía lo cual es un factor fundamental en el mal pronóstico para la supervivencia a 5 años.⁴⁴ Tiene predilección por el sexo masculino sin embargo ha aumentado el número de mujeres que fuman por lo tanto también la cantidad de casos. Puede presentarse entre los 50 y 60 años, y en algunas ocasiones antes de los 30.⁴³

4.1.2 En México:

Las neoplasias malignas ubicadas en cabeza y cuello representan el 17.6% de todas las neoplasias reportadas al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) en el 2002.

De estas neoplasias el 62% corresponde a carcinoma no melanocítico de piel, el siguiente grupo es el de las vías aero-digestivas superiores con un 12%, dentro de este grupo tenemos al cáncer oral con un 37%.

Con relación a la mortalidad las cifras son relativamente bajas, la letalidad estimada para el cáncer oral es de 62.4% del total de cáncer de vías aerodigestivas.⁴⁵



En México del 65 al 75% del cáncer en cavidad oral es detectado en etapas tardías por lo cual la tasa de supervivencia a 5 años es del 80% para etapas iniciales, 40% cuando hay afección regional y menos del 20% para pacientes con metástasis a distancia.⁴⁴

Los sitios de mayor incidencia de cáncer oral son: lengua, labio, piso de boca y glándulas salivales.⁴³ Tabla 3

Tabla 3 Neoplasias malignas de la cavidad oral de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México en el 2002.⁴⁵

| SITIO | HOMBRES | | MUJERES | | TOTAL | TOTAL |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| | Morbilidad | Mortalidad | Morbilidad | Mortalidad | | |
| Labio | 77 | 11 | 33 | 11 | 110 | 22 |
| Lengua | 151 | 102 | 139 | 62 | 290 | 164 |
| Encía | 67 | 25 | 50 | 14 | 117 | 39 |
| Paladar | 65 | 29 | 46 | 16 | 111 | 45 |
| Piso de boca | 40 | 21 | 14 | 7 | 54 | 28 |
| Otros: boca | 95 | 154 | 56 | 68 | 151 | 222 |
| Total | 495 | 342 | 338 | 178 | 833(4.38%) | 520 |

4.2. Etiología

La etiología del cáncer es multifactorial, los factores más importantes son el tabaco y consumo de alcohol, ambos actúan sinérgicamente pero contienen distintos tipos de carcinógenos. Otros factores que se encuentran implicados son algunos productos químicos, radiación ultravioleta, radiaciones ionizantes, dieta,

infecciones o situaciones de inmuno supresión, además de la predisposición genética.⁴⁵

4.3. Factores predisponentes

4.3.1. Tabaquismo:

El tabaquismo es una enfermedad crónica causada por el hábito de fumar, la nicotina es uno de los componentes y es la responsable de causar la adicción. Entre los componentes del tabaco se encuentran N-nitrosamina, N-nitrosocornicotina y 4 Metilnitrosamina -1-3-Piridil-1-Butanona; estos elementos son los más importantes en la iniciación del cáncer oral. Figura 25

Las tendencias que ha mostrado el tabaquismo en México son una prevalencia relativamente estable, incremento de la prevalencia en mujeres y consumo a edad más temprana.

El riesgo de padecer cáncer oral en un fumador es 6 veces mayor que un no fumador ya que el tabaco causa en la cavidad oral algunos efectos como: aumento en la susceptibilidad periodontal, retraso en la cicatrización, pigmentación en la mucosa y en la aparición de procesos premalignos y malignos.^{41, 43}

Se estima que entre el 75% y 80% del cáncer oral está relacionado con el consumo del tabaco. ⁴¹



Figura 25 El tabaco es el principal factor de riesgo para padecer cáncer oral ⁴⁷

4.3.2 Alcoholismo:

El alcohol puede ser carcinogénico mediante varios mecanismos; puede actuar como un disolvente favoreciendo la entrada de los agentes carcinógenos a través de las membranas celulares, el etanol produce una alteración del metabolismo de las células epiteliales, y finalmente puede ocasionar una irritación local. Sin embargo aún no se ha demostrado que por sí mismo el etanol sea un agente carcinogénico. Figura 26

Una de las principales causas de que el etanol sea un factor de riesgo para padecer cáncer oral es por su oxidación a un carcinógeno como el acetaldehído y aunque se ha demostrado que su metabolismo es esencialmente en hígado, también participa la mucosa oral.⁴¹



Figura 26 El consumo de alcohol y tabaco tienen una reacción sinérgica, causando lesiones en la cavidad oral⁴⁸

4.3.3 Virus:

La infección por virus del papiloma humano es una de las infecciones más difundidas a nivel mundial, caracterizado por lesiones que van de color blanco a morado dependiendo del grado de queratinización de la mucosa, superficie rugosa, de base sésil o pediculada y se pueden presentar en cualquier edad. Figuras 27 y 28. Existe evidencia epidemiológica y molecular en la cual se apoya

la teoría de que el virus del papiloma humano (VPH) es el responsable en un grupo de cáncer de células escamosas que es el tipo de cáncer oral más común.⁴⁵

Se conocen más de 100 tipos de VPH, en la cavidad oral se han aislado los genotipos VPH- 6, 11, 16, 19, 31,33 y 42. Se desconoce si la infección por más de un genotipo aumenta la malignidad y en caso de que lo haga, si ese tumor será más agresivo que el de un solo fenotipo. En el cáncer oral se consideran de alto riesgo el VPH los genotipos 16 y 18 ya que se cree que tienen un papel importante en la carcinogénesis y la progresión tumoral.

La principal vía de transmisión del virus es la actividad sexual.⁴¹ La mayoría de estas infecciones pasan desapercibidas por su característica asintomática, casi todas son transitorias y están controladas por el sistema inmune solo algunas se vuelven crónicas siendo las que tienen mayor potencial oncogénico.⁴⁹



Figura 27 Papiloma en parte interior de labio⁵⁰



Figura 28 Papiloma en borde izquierdo de la úvula⁴⁹

4.3.4. Genéticos:

Encontramos predisposición a cáncer oral en el caso de pacientes con síndromes ocasionados por mutaciones en el ADN, aumento en las mutaciones en el ADN,

dificultad para metabolizar carcinógenos y para reparar los daños que existen en el ADN.⁴²

4.4. Lesiones premalignas

En algunos estudios se comprueba como lesiones precancerosas durante su evolución desarrollan cambios hacia la malignización, también se encuentran cambios citomorfológicos similares a los del carcinoma oral, aunque sin signos de invasión. Las lesiones premalignas orales incluyen la eritroplasia y leucoplasias las cuales se desarrollan en superficies epiteliales.⁵¹

4.4.1. Leucoplasia

La leucoplasia se define como una mancha blanca o placa blanca en la mucosa oral que no puede caracterizarse como otra lesión conocida, ha sido clasificada en diferentes subtipos y aproximadamente el 6% sufre un cambio hacia la malignización. El principal factor etiológico es el consumo de tabaco.^{51, 52}

La lesión no tiene histología específica, puede mostrar atrofia o hiperplasia, puede tener o no displasia epitelial. Clínicamente se puede dividir en:

- Leucoplasia de tipo homogéneo: lesiones predominantemente blancas, uniformes y de superficie lisa o arrugada. El riesgo de transformación maligna es bajo. Figura 29



Figura 29 Leucoplasia homogénea en lengua⁴⁹

- Leucoplasia de tipo no homogéneo: en ésta incluyen las variedades moteada, nodular, verrugosa y verrugosa proliferativa.⁵³ Figura 30

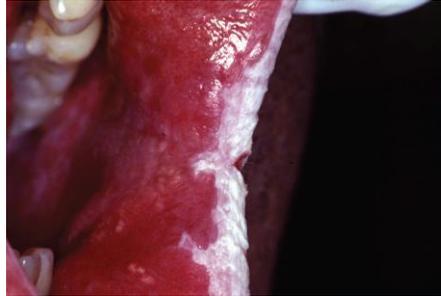


Figura 30 Leucoplasia exofítica⁵²

Está considerada como una lesión precancerosa por dos circunstancias, la primera es que en el carcinoma epidermoide se han encontrado vestigios de leucoplasias y en segundo lugar se ha observado que algunas leucoplasias han malignizado con el paso del tiempo. Además se ha demostrado que comparten cambios morfológicos y citológicos con el carcinoma in situ.⁵²

4.4.2. Eritroplasia

Es definida como una “*mancha roja aterciopelada que no puede ser clínica o patológicamente atribuida a ninguna enfermedad específica*”. Clínicamente puede observarse como una lesión plana o deprimida y puede tener una superficie lisa o granular.

El tabaco y el alcohol son factores etiológicos para esta entidad, aparece entre edad media y tercera edad sin predilección por género, suelen aparecer como lesiones únicas



Figura 31 Eritroplasia en paladar duro⁵⁴

4.4. Metástasis oral

El cáncer oral es el tipo más común del cáncer de cabeza y cuello. Y de éste el carcinoma de células escamosas es la entidad más frecuente, constituyendo el 95% de todas las neoplasias malignas orales, es una lesión invasiva que tiene una tasa de recurrencia muy significativa y con metástasis frecuente a ganglios linfáticos cervicales.

Los informes de la Asociación Americana de Cáncer informan que en el momento del diagnóstico más del 40% del carcinoma de células escamosas en cavidad oral y faringe presentan difusión regional.

La diseminación metastásica del cáncer oral ocurre de manera secuencial, es muy frecuente que en el momento del diagnóstico ya exista una diseminación hacia nódulos linfáticos, este es un medio importante para el pronóstico de supervivencia a 5 años.⁵⁵

Los factores que pueden influir en la metástasis regional están implicados varios genes relacionados con la angiogénesis y linfangiogénesis que funcionan como promotores de la metástasis regional. Para que ocurra la metástasis regional se necesita que las células tumorales entren en los microvasos hacia la vía linfática, después de entrar a ellos continúan hacia los ganglios linfáticos en el cuello donde forman sitios de micrometástasis.

En el caso de metástasis a distancia, las células tumorales tienen que invadir el tejido adyacente, entrar en la circulación, sobrevivir en ella, salir del torrente sanguíneo en un órgano diana, sobrevivir en este sitio con condiciones desfavorables para ellas y establecer un sitio de metástasis.⁵⁶

Recientemente los estudios demuestran que alteran su estroma el cual es denominado como microambiente tumoral con la finalidad de sobrevivir y proliferar. También se ha demostrado que este microambiente tiene una gran influencia en el crecimiento y metástasis del cáncer de cabeza y cuello.

Este microambiente contiene distintos tipos de células como fibroblastos, miofibroblastos, células musculares lisas, células endoteliales, pericitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, linfocitos T y B, natural killers, células presentadoras de antígeno APC tales como macrófagos y células dendríticas, además de vasos sanguíneos, quimiocinas, metaloproteasas, figura 32. Las células tumorales utilizan todas estas células para tener la capacidad de pasar las barreras inmunológicas y proliferar.^{57, 58, 59, 60}

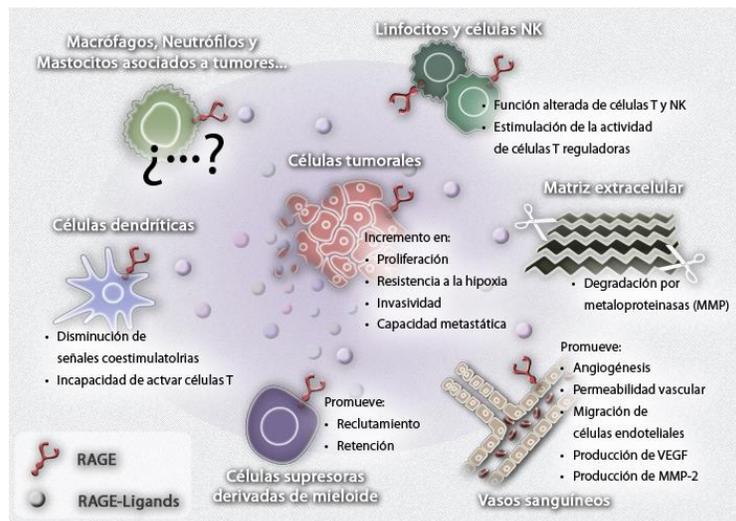


Figura 32 Microambiente tumoral⁶¹



Alteraciones genéticas en cáncer de cabeza y cuello:

Los genes que se encuentran afectados incluyen ciclina D-1, p53, RB, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR).

Ciclina D-1 es un protooncogén que codifica para un regulador de la progresión de la fase G1 del ciclo celular, el aumento en su expresión ha sido mencionado en el 30-65% de cáncer de cabeza y cuello.

EGFR es un miembro de subfamilias relacionadas con receptor tirosin quinasa, se compone de erB-1, erB-2, erB-3 y erB-4. Después de unirse a uno de sus ligandos ya sea factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) o al factor de crecimiento epidérmico (EGF) activa los eventos de señalización intercelulares, incluyendo las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), y otras vías que a su vez dan lugar a funciones como la proliferación celular, supervivencia, invasión y metástasis.

El aumento en la expresión de EGFR está relacionado con el aumento de volumen de tumor, disminución de la sensibilidad a la radiación y un mayor riesgo de recurrencia.

La angiogénesis es un proceso necesario para llevar nutrición al tumor y favorecer la metástasis y un factor inductor es el VEGFR ya que aumenta la permeabilidad de los vasos, progresión, migración y diferenciación.^{56, 60}

Las metaloproteasas encargadas de degradar la matriz extracelular en cáncer de cabeza y cuello son la MMP-1 y MMP-9. También se observa la disminución de E-cadherina que ayuda en la transición epitelio- mesénquima.⁵⁶

Metástasis en los ganglios linfáticos

El estado de los ganglios linfáticos es uno de los indicadores más importantes en el pronóstico de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, cuando no existen estas micrometástasis el pronóstico es mucho más favorable.

La dimensión en el calibre de los vasos linfáticos dentro del tumor es mayor que en el tejido libre del tumor, esto quiere decir que la función de los vasos linfáticos aumenta y es así como ocurre la metástasis regional. Figura 33



Figura 33 Nódulo linfático con aumento de volumen en paciente con cáncer vestíbulo, buco lingual ⁵⁵

Examen clínico de los ganglios linfáticos

De manera habitual los ganglios linfáticos palpables son considerados como positivos para metástasis regional por cáncer oral, el orden para examinar los ganglios linfáticos se muestra en la figura 34. Los criterios para examinar los nódulos cervales son: tamaño, número, ubicación, forma, textura, movilidad. Para ello existe la clasificación TNM. En donde T se refiere al tamaño del tumor, N a la presencia de nódulos linfáticos y M a la presencia de metástasis. Tablas 4, 5 y 6.

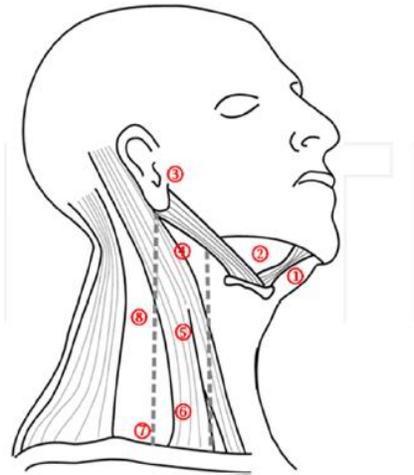


Figura 34 Orden para examinar los ganglios linfáticos: 1) Sub mentoniano, 2) Sub mandibular, 3) Parotídeos, 4) Cervical superior 5) Cervical medio, 6) Cervical inferior, 7) Supraclavicular, 8) Triángulo posterior⁶²

| Tabla 4- Tumor primario (T) ⁵⁵ | |
|---|---|
| Tx | No se puede evaluar el tumor primario |
| T0 | No hay prueba de un tumor primario |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor menor o igual que 2cm en su dimensión mayor |
| T2 | Tumor mayor de 2cm pero menor o igual a 4cm en su dimensión mayor |
| T3 | Tumor mayor que 4cm en su dimensión mayor |
| T4a | Enfermedad local moderadamente avanzada |
| | Labio: el tumor invade a través del hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de boca, o la piel de la cara. |
| | Cavidad oral: el tumor invade solo las estructuras adyacentes (hueso cortical, músculo profundo de la lengua (geniogloso, hiogloso, palatogloso y estilogloso), seno maxilar y hacia piel de la cara. |
| T4b | Enfermedad local muy avanzada |
| | El tumor invade el espacio masticatorio, las placas pterigoides o la base del cráneo o envuelve a la arteria carótida interna. |



| Tabla 5- Ganglios linfáticos regionales (N) ⁵⁵ | |
|---|--|
| Nx | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales |
| N0 | No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales |
| N1 | Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral menor o igual que 3 cm. |
| N2a | Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral mayor que 3 cm pero menor a 6cm |
| N2b | Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor a 6cm |
| N2c | Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor a 6cm |
| N3 | Metástasis en un ganglio linfático mayor a 6cm. |

| Tabla 6- Metástasis a distancia (M) ⁵⁵ | |
|---|-------------------------------|
| M0 | No hay metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |

Aunque el tamaño no siempre es un indicador de metástasis por que puede existir aumento de volumen debido a la inflamación. Los nodos ovales tienen mejor pronóstico que los redondos; por lo general cursan sin dolor por lo que son detectados cuando existe un gran aumento de volumen.

Los nodos linfáticos son móviles, pero cuando las células tumorales infiltran tejidos adyacentes, se tornan fijos.

Los tumores de la cavidad oral suelen tener nodos metastásicos en las regiones submandibular y superior; los tumores en la base de la lengua suelen causar linfadenopatía metastásica en el triángulo posterior del cuello.



Metástasis a distancia

La incidencia de metástasis a distancia está directamente relacionada con la etapa clínica del tumor. Los pulmones, hígado, los huesos especialmente vértebras, costillas y cráneo son los sitios más comunes de metástasis, entre los menos comunes se encuentran mediastino, glándula suprarrenal, cerebro, pericardio, riñón y glándula tiroides.

Diagnóstico:

El diagnóstico precoz del cáncer oral es una manera de mejorar el pronóstico de los pacientes que lo padecen, para ello es necesario poder identificar los pacientes de alto riesgo, la sintomatología y la inspección sistemática de la mucosa.

Si el cáncer es detectado en estadios tempranos entonces el tratamiento será indicado con intención curativa, sin embargo el cáncer oral al cursar asintomático es detectado en etapas muy avanzadas, con un pronóstico muy pobre.

Además del diagnóstico clínico podemos apoyarnos en estudios imagenológicos como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética, ultrasonografía, y citología exfoliativa.

4.5. Tratamiento

El tratamiento incluye por lo general radioterapia y quimioterapia con o sin cirugía previa. La radiación de cabeza y cuello es la terapia más frecuente, en aproximadamente un 50% de cabeza y cuello además de cirugía excisional.⁶³ Figuras 35 y 36 Los efectos secundarios de la irradiación pueden ser: mucositis, xerostomía, pérdida del gusto y candidiasis durante el tratamiento, mientras que otros continúan aun cuando la irradiación terminó, como caries y osteorradionecrosis.⁶⁴ Figuras 37, 38 y 39



Figura 35 Diseño de incisión para cirugía de labio por carcinoma epidermoide⁴⁶

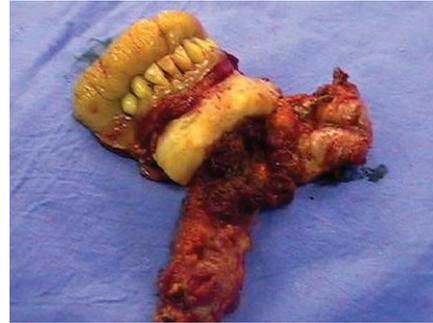


Figura 36 Pieza quirúrgica de carcinoma epidermoide en piso de boca que invade hueso de la mandíbula.⁴⁶

En la quimioterapia antineoplásica de cáncer de cabeza y cuello los fármacos más utilizados son la bleomicina, el cisplatino, el metrotexato, el 5-fluoracilo entre otros, se divide de acuerdo a su finalidad en curativa, coadyuvante, previa o paliativa. La mucosa oral se ve muy afectada debido a que los agentes quimioterápicos destruyen a las células con mayor velocidad de replicación entre ellas la mucosa oral. Su manifestación es desde el eritema hasta la ulceración y sangrado.⁶³

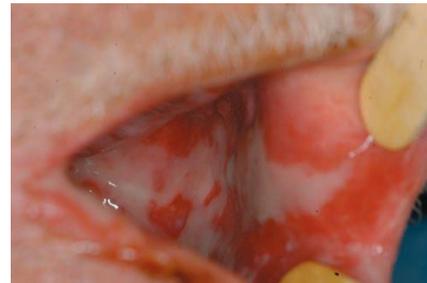


Figura 37 y figura 38 Mucositis oral en paciente sometido a radioterapia y quimioterapia por cáncer de lengua ⁶⁴



Figura 39 Xerostomía en paciente sometido a radioterapia por cáncer en base de lengua ⁶⁴

Papel del cirujano dentista con pacientes oncológicos.

La participación del cirujano dentista es muy importante antes, durante y después de la radioterapia. Todos los pacientes oncológicos deberían de asistir a consulta odontológica antes del tratamiento con radioterapia o quimioterapia. El protocolo de atención es el siguiente:

Antes del tratamiento oncológico:

- Historia clínica.
- Exploración oral.
- Radiografías.
- Instrucciones de higiene bucal.
- Flúor tópico.
- Profilaxis.
- Eliminar prótesis traumáticas.
- Extracción de dientes con caries irreparables por lo menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento oncológico:

- Evitar cualquier maniobra invasiva.
- Buena higiene bucal y eliminar dieta cariogénica.
- Aplicación de flúor. Figura 40
- Alivio de mucositis y xerostomía.
- Evitar extracciones dentales.



Figura 40 Cucharillas individuales para aplicación de fluoruro

Después del tratamiento oncogénico:

- Evitar extracciones al menos durante un año y si es necesario con terapia antibiótica 48 horas antes y 7 días después con la finalidad de disminuir el riesgo de desarrollar osteonecrosis figura 41.
- Evitar prótesis completas durante al menos un año.
- Tratamiento de las inflamaciones, xerostomía y mucositis.
- Revisiones cada mes el primer trimestre, cada tres meses el primer año y cada seis meses hasta cumplir los tres años.⁶³



Figura 41 Fístula causada por osteorradionecrosis ⁶⁴

Los efectos secundarios del tratamiento en los pacientes con cáncer, como la diarrea, náuseas, vómito, disfagia, xerostomía, ageusia dan como resultado una disminución en la ingesta de alimentos lo cual conlleva a un estado de desnutrición. ⁴⁴



Conclusiones

El cáncer oral es una neoplasia que cursa sin sintomatología en estadios tempranos y es muy difícil que los pacientes se den cuenta de su padecimiento hasta que los síntomas son mucho más graves y por lo general en este momento el pronóstico es muy desfavorable. Es muy importante el poder identificar las características del cáncer oral, el indicarle a los pacientes que las revisiones periódicas y la atención a su salud deben tener ser primordiales.

Debemos de tomar en cuenta que es muy probable que este tipo de neoplasias puedan realizar metástasis tanto a nivel regional, como a órganos distantes, este proceso de metástasis se lleva a cabo mediante un gran número de procesos celulares y moleculares que contribuyen tanto en la iniciación, progresión y malignización del cáncer. Durante la iniciación se involucran agentes carcinógenos, genes con distintas mutaciones que tienen como resultado la desregulación del ciclo celular y la proliferación celular anormal.

En la progresión tumoral, las células desarrollan mecanismos para aumentar su proliferación, como la evasión de apoptosis, resistencia a la muerte celular, evasión del sistema inmune, entre los más importantes se encuentra la activación de la invasión y metástasis.

La metástasis es la principal causa de muertes en pacientes con cáncer; entre los aspectos moleculares que presentan un cambio encontramos a moléculas de adhesión celular; como integrinas, selectinas, cadherinas, cateninas y de la superfamilia de moléculas de adhesión a la inmunoglobulina, disminuyendo su expresión y permitiendo que las uniones intracelulares e intercelulares sean más débiles, ocasionando desorganización en el tejido, y que con ayuda de metaloproteasas exista una consecuente invasión hacia la membrana basal y matriz extracelular.



Una vez que las células tumorales se encuentran en el estroma del tejido es más fácil comunicarse con los vasos sanguíneos e intravasarse gracias a la secreción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG), a la debilidad de las uniones intercelulares del endotelio y deficiencia en la protección de los pericitos. Dentro de los vasos sanguíneos las células tumorales con el propósito de sobrevivir forman émbolos acompañados por células del sistema inmune como leucocitos o plaquetas y utilizan mecanismos similares a los de la coagulación para adherirse a las células endoteliales y poder extravasarse en órganos distantes, estableciendo colonias de micrometástasis secundarias que continúan su proliferación hasta generar metástasis que son detectables clínicamente.

El tratamiento para estas neoplasias debe ser de acuerdo a su extensión, localización y al estadio en el que se encuentre cuando sea diagnosticado; la quimioterapia, radioterapia y cirugía tienen muchos efectos secundarios que influyen en el estado de salud de los pacientes con cáncer oral, ya que incrementan la necesidad de nutrientes, pero debido a que los efectos secundarios tienen como resultado un cambio en los hábitos alimenticios de los pacientes; es muy frecuente que presenten desnutrición o una pérdida de peso significativa; afectando también la supervivencia.

En cuanto al tratamiento que el cirujano dentista debe de proporcionar a los pacientes con cáncer oral antes, durante y después del tratamiento oncológico, debe tener consideraciones especiales, y será encaminado principalmente a aliviar la mucositis, xerostomía o infecciones relacionadas. Debemos tener cuidado también con no realizar tratamientos invasivos como extracciones durante al menos un año debido a que podríamos causar una infección ósea que nos lleve a estados más avanzados como la osteorradionecrosis.

El papel del cirujano dentista debería ser necesario en el equipo multidisciplinario que atiende a pacientes irradiados con la finalidad de disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.



Referencias bibliográficas

1. Salaverry O. **“La etimología del cáncer y su curioso curso histórico”**
Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet] 2013, marzo, 30(1):137-141
2. Oceanis Fylira **“Hipócrates”** [actualizado 2015, citado 15-oct-2015]
disponible en <http://www.oceanisfilyra.com/?department=hipocrates>.
3. US. National Library of Medicine **“Percival Pott: orthopedics and occupational health”** [actualizado 2014-enero, citado 15-oct-2015]
disponible en <http://circulatingnow.nlm.nih.gov/2014/01/06/percivall-pott-orthopedics-and-occupational-health/>
4. **“Wilhem Roetgen”** [actualizado 2001,citado 8 oct-2015] disponible
en://web.calstatela.edu/faculty/kaniol/f2000_lect_nuclphys/lect1/roentgen.htm
5. **“La inmunoterapia contra el cáncer, entre 10 avances más importantes en 2013”**[actualizado 2013,dic- citado 2015-oct] disponible en:
http://www.telemetro.com/actualidad/ciencia/inmunoterapia-cancer-avances-importantes-Science_0_653635296.html#.ViCd2NivfMy
6. Silva F. **“Una cura para el cáncer”** [actualizado 2014,dic- citado 2015,sept]
disponible en <http://br.blastingnews.com/ciencia-saude/2014/12/sera-essa-a-cura-para-o-cancer->
7. **“Vivir más, vivir mejor”**[actualizado 2013,mayo – citado 2015 sept]
disponible en <http://cmchector.blogspot.mx/2013/05/trabajo-cmc.html>
8. Mohan Harsh **“Patología”** 6° edición, Buenos Aires: Médica Panamericana, 2012, pp192-235.
9. **“Oncogen”** [actualizado 2015- citado 2015,agosto] disponible en
<https://www.broadinstitute.org/education/glossary/oncogene>
10. Sánchez C. **“Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa”** Rev.
Med. Clin. Condes 2013-jun; 24(4) 553-562.
11. **“Genes supresores del tumor”** [actualizado 2014,sept; citado 2015,sept]
disponible http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=genes+supresores+de+tumor&lang=2



12. Rebellón D., Parra J., Moreno J., Castro J., Bernal B., **“Alteraciones moleculares implicadas en la fisiopatogenia del cáncer y su utilidad para la investigación en medicina”** Rev Cien Cienc Med 2014, dic; 17(2); 44-52.
13. **“Fisiología del sistema endócrino”** [citado 2015,oct] disponible en http://cursosvirtuales.cfe.edu.uy/semipresencial/file.php/1/01/Segundo/8124_Fisiologia_Humana/paginas/unidades/unidad_4/unidad_4.html
14. Wong R., **“Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment”**[actualizado 2011,sept; citado 2015,oct] disponible en <http://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-9966-30-87>
15. **“El gen p53, un cara a cara contra el cáncer”** [actualizado 2010, nov; citado 2015, sept] disponible en <http://www.ciencia100.net/2010/11/el-gen-p53-un-cara-cara-contra-el.html>
16. Torres A., **“La angiogénesis: esa gran desconocida”**[actualizado 2014, oct; citado 2015 sept] disponible en <http://lacienciaesfacil.com/2014/10/22/la-angiogenesis-esa-gran-desconocida/>
17. Herrera N., Martínez F., Mejía E., **“El efecto Warburg: la mano derecha en el desarrollo del cáncer”**. Rev Esp Med Quir 2015, mayo; 20; 171-177.
18. González G., González C., Espinosa D., Rojas C., **“Sobre expresión de genes de las enzimas de la vía glicolítica en células cancerígenas”**. Acta Med Per 2007 24(3).
19. Mae-Wan H., **“El cáncer, una enfermedad redox”**. [actualizado 2012, abril; citado 2015,sept] disponible en <https://noticiasdeabajo.wordpress.com/2012/04/15/el-cancer-una-enfermedad-redox/>
20. Mutter G., Ferenczy A., **“Endometrial Hyperplasia and Neoplasia: Definition, Diagnosis, and Management Principles”**. [actualizado 2008, nov; citado 2015, sept] disponible en https://www.glowm.com/section_view/heading/Endometrial%2520Hyperplasi



- a%2520and%2520Neoplasia%3A%2520Definition,%2520Diagnosis,%2520and%2520Management%2520Principles/item/235
21. Rubin R., Strayer D., **“Patología: fundamentos clinicopatológicos en medicina”**. 6° edición, Philadelphia, Lippincott Williams y Wilkins, 2012, pp 158-212.
 22. Arvelo F., Poupon M., **“Aspectos moleculares y celulares de la metástasis cancerosa”**. Acta Científica Venezolana 2001, oct; 52; 304-312.
 23. Valastyan S., Weinberg R., **“Tumor metástasis: Molecular Insights and Envolving Paradigms”**. [internet] Elsevier 2011, oct; consulta 2015, sept; 275-292 disponible en [http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(11\)01085-3?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411010853%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(11)01085-3?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867411010853%3Fshowall%3Dtrue)
 24. Gupta P., Massague J., **“Cancer metastasis: Building a Framework”** Cell [Internet] Pubmed; 2006, nov; consulta 2015, sept; disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17110329>
 25. Chafer L., Weinberg R., **“A perspective on cancer cell metastasis”** [Internet] Science Mag; 2011, marzo; consulta 2015, sept; disponible en <http://www.sciencemag.org/content/331/6024/1559.short>
 26. Román C., Armijo M., **“El proceso metastásico II: diseminación tumoral directa, linfática y hemática”**. [Internet] Actas dermosiliográficas; 1999, junio; consulta 2015, sept; disponible en <http://actasdermo.org/es/el-proceso-metastastico-ii-diseminacion/articulo/13003498/>
 27. Utrera M, Castro M, Gutiérrez M, Benítez L; **“Linfangiogénesis en el cáncer y su papel en la diseminación metastásica”** Gac Méd Méx 2009, agost; 145(1)51-60.
 28. Schroeder A, Heller D, Winslow M, Dahlman J, Pratt G, Langer R, et al, **“The steps of metastasis and opportunities for therapeutic**



- intervention**”, [actualizado: 2012, enero; citado 2015, octubre] disponible en http://www.nature.com/nrc/journal/v12/n1/fig_tab/nrc3180_F1.html
29. Jeannette G, Astegiano E, “**E- cadherina: pieza clave en la transformación neoplásica**” Rev Eviden Invest Clin; 2010, dic; 4(1) 15-20.
30. Sánchez L, Hernández V, López R; “**Papel de las cadherinas en la metástasis**”[Internet] Fac Med UNAM; 2005, nov; consulta 2015, agost; disponible http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/03/i_97-103_Cadherinas.pdf
31. Chiang A, Massagué J, “**Molecular Basis of Metastasis**” N Engl J Med, 2008, dic; 359(26) 2814-2823.
32. Cano A, “**Plasticidad epitelial**”[actualizado 2010, abril; citado 2015, octubre] disponible en <http://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/acercate-nuestros-cientificos/210-amparo-cano-abril-2010-plasticidad-epitelial>
33. Leber M, Efferth T, “**Molecular principles of cancer invasion and metastasis Review**” International Journal of Oncology, 2008, nov; 34; 881-895.
34. Gay L, Felding B; “**Molecular coordination between platelets and tumour cells supports metastasis from the bloodstream**” [actualizado 2011, feb; citado: 2015, sept] disponible en http://www.nature.com/nrc/journal/v11/n2/fig_tab/nrc3004_F2.html
35. Labelle M, Begum S, Hynes R, “**Direct Signaling Between Platelets and Cancer Cells Induces and Epithelial Mesenchymal Like Transition and Promotes Metastasis**”[Internet] Elsevier; 2015, nov; consulta 2015 agosto; disponible [http://www.cell.com/cancer-cell/abstract/S1535-6108\(11\)00356-4](http://www.cell.com/cancer-cell/abstract/S1535-6108(11)00356-4)
36. “**Extravasación**” [actualizado: 2015 citado 2015, sept] disponible en <http://research.engineering.cornell.edu/king/people/>
37. Joyce J, Pollard J; “**The fate of tumour cells in the metastatic microenvironment**”[actualizado: 2009, abril; citado:2015 oct] disponible en http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n4/fig_tab/nrc2618_F3.html



38. **“Adhesión”**[actualizado: 2015, sept; citado 2015, oct] disponible en <http://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-adhesion.php>
39. Zuñiga L, Freyre S, Navia C, Saavedra J; **“Adhesión celular: el ensamblaje de la vía al cáncer”**[Internet] Morfolia; 2014; consulta 2015, oct; disponible en <http://www.bdigital.unal.edu.co/42856/1/45352-218045-2-PB.pdf>
40. Carrillo J, Simón E, Gil M, Rodríguez M, **“Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico”**; Rev Méx de Cir Bucal y Maxilofacial; 2011, dic; 7(3):104-108.
41. López M, Diniz M, Otero R, Peñamaría M, Blanco A, **“Factores de riesgo y prevención del cáncer oral. Actividad del odontólogo”** RCOE; 2013, Junio, 18(2):73-83.
42. García V, Bascones A, **“Cáncer oral: Puesta al día”** Avances en Odontoestomatología 2008, sept; 25(5): 239-248.
43. Nachón M, García M, Nachón F, Hernández T, Hernández G, **“Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica”**, [Internet] Rev Med Uv, 2010, Junio, consulta 2015, septiembre; disponible desde https://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica_vol10_num1/articulos/tabaquismo.pdf
44. Pérez D, Delfín L, Ñamendys S, Copca E, Hernández M, Herrera A, Meneses A, **“Estado nutricional de los pacientes con cáncer en la cavidad oral”** Nutr Hosp, 2013, marzo, 28(5):1458-1462
45. Tirado L, Granados M, **“Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello”**[Internert] Inst Nac Canc 2007, consulta 2015, oct; disponible en <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1181662434.pdf>
46. Meza G, Muñoz J, Paez C, Cruz B, Aldape B; **“Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención**



- social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años”** Avances en odontoestomatología 2009, 25(1):19-28
47. Aldana J, “**Carteles de publicidad antitabaco**”[actualizado nov,2014; citado 2015, octubre]disponible en <http://www.frogx3.com/2014/11/05/24-carteles-de-publicidad-antitabaco-para-considerar-dejar-de-fumar/>
48. Sánchez R, “**El alcohol libera endorfinas causantes del placer**” [actualizado 2012-enero, citado 2015 septiembre] disponible en <http://www.centromujer.es/salud/el-alcohol-libera-endorfinas-causantes-del-placer.html>
49. Medina M, Medina MG, Merino L, “**Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral**” Avances en odontoestomatología 2009, dic; 26(2):71-80.
50. Benzi F, “**La infección en la boca del virus del papiloma humano VPH**” [actualizado 2012-enero, citado 2015- octubre] disponible en <http://verrugasgenitalesvph.com/verrugas-genitales-en-la-boca-como-lograr-eliminar-las-verrugas-en-la-voca/>
51. Díaz S, Gallego A, López J, Ferras J, Antón L, “**L ciclooxygenasa-2 (COX-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EFG) en lesiones epiteliales orales premalignas**” Rev Esp Cir Maxilofac; 2013, mayo; 31(3): 170-181
52. Escribano M, Bascones A, “**Leucoplasia oral: Conceptos actuales**” Av Odontoestomatol; 2009, oct; 25(2): 83-97.
53. Blanco A, Otero E, Peñamaría M, “**Desórdenes orales potencialmente malignos**” RCOE; 2013, Junio; 18(2): 101-110.
54. Rosa S, “**Eritroplasia bucal**” [actualizado 2014-febrero citado 2015-octubre] disponible en <http://rosaolguineritroplasia3301.blogspot.mx/2014/02/eritroplasia-bucal.html>
55. Suwarna D, “**Local Metastasis in Head and Neck Cancer - an Overview**”, [Internet] In Tech, 2015-julio, consulta: 2015 octubre 10 Disponible en



- <http://www.intechopen.com/books/contemporary-issues-in-head-and-neck-cancer-management/local-metastasis-in-head-and-neck-cancer-an-overview>
56. Guzmán P, Villaseca M, Antonio L, Araya J, Aravena P, Cravero C, et al, **“Carcinoma epidermoide oral y orofaríngeo. Estudio clínico-patológico”** Rev Chilena de Cirugía; 2011, junio, 63(3): 250-256
57. Davide S, Mellai M, Annovazzi L, Casalone C, Cassoni P, **“Tumor Microenvironment — Perivascular and Perinecrotic Niches”**, 2015, marzo [Internet] InTech consulta: 2015 octubre 18 Disponible en <http://www.intechopen.com/books/molecular-considerations-and-evolving-surgical-management-issues-in-the-treatment-of-patients-with-a-brain-tumor/tumor-microenvironment-perivascular-and-perinecrotic-niches>
58. Álvaro T, Noguera R, Fariñas F, **“La matriz extracelular: de la mecánica al microambiente tumoral (parte II)”** 2010, febrero; 43(1):24-32.
59. Chirino C, Esquivel J, Morales J, Montes D, Ventura J, Hernández L, Zentella A, **“Inflammatory Environmental, Oxidative Stress in Tumoral Progression”** [Internet] In Tech 2013, consulta: 2015 agosto 13, disponible en <http://dx.doi.org/10.5772/51789>
60. Koontongkaew S. **“The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas”**. [Internet] J Cancer 2013; 4(1):66-83. Disponible en <http://www.jcancer.org/v04p0066.htm>
61. Laboratorio de investigaciones biomédicas **“Inflamación y cáncer”** [actualizado 2010 enero, citado 2015-octubre] disponible en <http://www.investigacionesbiomedicas.ucm.cl/es/research.html>
62. Instituto Nacional de Cáncer **“Cáncer de labio y de cavidad oral”** [actualizado 2015-julio, citado 2015 agosto] disponible en http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/pro/tratamiento-labio-boca-pdq#link/_319_toc



63. Caribe F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B, **“Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral”** Med Oral; 2003, oct; 8, 178-187.
64. González W, Santos A, Carvalho M, Elias R, López M, **“Criterios de Evaluación Odontológica Pre-Radioterapia y Necesidad de Tratamiento en las Enfermedades Orales Post-Radioterapia en Cabeza y Cuello.** Int J Odontostomat; 2010; 4(3): 255-266