

CÁNCER ORAL PARA DENTISTAS

Primera Edición

Coordinadores

Pía López Jornet

Juan Manuel Seoane Lestón



CÁNCER ORAL PARA DENTISTAS

Primera Edición

COORDINADORES:

**Pía López Jornet
Juan Manuel Seoane Lestón**

COLABORADORES:

**Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO)
Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB)
Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y Cuello (SECOM CyC)**

2019

© Autores, 2019

Edita: *Fundación Dental Española*

Imprime: *NINO-Centro de Impresión Digital*
Santiago de Compostela

Maquetación: *Miguel A. Suárez*

ISBN: *978-84-948717-9-5*

Depósito Legal: *C 296-2019*

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de esta publicación pueden reproducirse, registrarse o transmitirse, por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea electrónico, mecánico, fotoquímico, magnético o electroóptico, por fotocopia, grabación o cualquier otro, sin permiso previo por escrito del editor.

PRÓLOGO



Dr. Oscar Castro Reino

El libro que se presenta bajo el título “Cáncer oral para dentistas” es el fruto de la magnífica coordinación de los Dres Pía López Jornet y Juan Manuel Seoane Lestón. Representa el punto final de un curso online, enmarcado dentro de la Campaña de detección precoz del cáncer oral, organizada en 2018 por el Consejo General de Dentistas de España y la Fundación Dental Española. El interés despertado por el citado curso es evidente: participaron 1580 dentistas y la evaluación realizada sobre el mismo fue excelente. La Campaña se estructuró en tres pilares fundamentales: la creación de una plataforma específica (www.canceroral.es) en la que el público general puede consultar diversos aspectos sobre cáncer oral, incluido el autoexamen periódico; la oferta de un curso no presencial dirigido a dentistas, sobre los principales aspectos del cáncer oral y la planificación del Mes de diagnóstico del Cáncer oral, en el que participaron más de 1600 clínicas dentales repartidas por toda la geografía española.

El Consejo General de Dentistas junto a la Fundación Dental española viene organizando desde hace muchos años, campañas periódicas sobre el Cáncer oral. En nuestro país se producen cerca de 1.500 muertes anuales debidas a este proceso. Lo más dramático es que tan solo entre el 25-30% de los cánceres orales son diagnosticados de manera precoz. Es evidente que todos los esfuerzos dirigidos a mejorar esta situación, incrementando los conocimientos del público general para que acuda cuanto antes al dentista a la más mínima

sospecha, siempre serán una magnífica inversión en salud. Por otra parte, el Consejo General y la Fundación dental española, a través de la Formación continuada, han venido trabajando (y continuarán haciéndolo) para que todos los dentistas dispongan de los últimos conocimientos sobre el cáncer oral. Los dentistas representan el primer frente en la lucha frente a esta patología.

Quiero agradecer muy sinceramente el esfuerzo realizado, tanto a nivel personal como institucional, por todos los autores, que generosamente han aportado su conocimiento y su valioso tiempo, para que quedarán plasmados en este libro, los principales conceptos actualizados sobre cáncer oral.

Mis agradecimientos más profundos a las sociedades científicas colaboradoras: la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO), la Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB) y la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y cuello (SECOM CyC) que desde siempre han ayudado a estructurar las Campañas sobre cáncer oral.

Dr. Oscar Castro Reino

Presidente del Consejo General de Dentistas y Fundación Dental española.



Dr. Saman Warnakulasuriya

Este libro de texto ha sido escrito por expertos en cancer oral e incluye 22 capítulos desarrollados de forma exhaustiva, por lo que constituye una excelente fuente de referencia en este ámbito. El libro aborda de manera concisa una temática relativa a la epidemiología, etiología y patología de la enfermedad e incluye varios capítulos sobre el manejo del paciente que resultarán útiles para el clínico.

Se debe felicitar a los editores por cubrir la historia natural de la enfermedad, al incluir varios capítulos sobre trastornos potencialmente malignos que preparan el escenario para la detección temprana de esta patología.

El concepto de premalignidad está bien explicado y varios capítulos están dedicados a muchos de los trastornos específicos como la Leucoplasia, el Liquen Plano y la Quelitis Actínica, tan común en el sur de España. Para los especialistas en medicina oral y oncología, se incluyen varios capítulos sobre los estadios de la enfermedad, la presentación clínica y el tratamiento quirúrgico.

Se enfatiza en la prevención del cáncer oral con capítulos escritos por expertos sobre tabaco, alcohol, dieta e infección por virus del papiloma humano. Al leer estos capítulos se obtiene un amplio conocimiento sobre los efectos potencialmente dañinos de estos factores de riesgo y su manejo. Además, estos capítulos proporcionarán un buen recurso para que los profesionales de atención primaria asesoren a sus pacientes de alto riesgo sobre la adecuada reducción del riesgo para prevenir el cáncer oral y orofaríngeo.

En la última década se han experimentado tremendos avances en nuestra comprensión de la biología y la genética del cáncer oral. Los capítulos de biología molecular de este libro resumen los logros más importantes alcanzados en estas áreas de conocimiento en rápida expansión. Estos avances científicos se presentan de una manera clara y comprensible que el

lector encontrará fácil de entender para no perderse buscando entre revistas o literatura dispersa.

Globalmente, la presentación del libro me pareció muy agradable. Y los capítulos son accesibles para el lector. Cada capítulo está bien ilustrado con fotografías y excelentes figuras que transmiten al lector los intrincados detalles desde los procesos patológicos hasta las técnicas quirúrgicas. Los colaboradores son expertos bien conocidos en el ámbito de la medicina y la patología oral, y este libro los ha reunido en una colaboración única para proporcionar una revisión exhaustiva del estado actual del conocimiento sobre el cáncer oral y orofaríngeo.

El libro resultará atractivo a una amplia variedad de lectores, incluyendo dentistas generales, estomatólogos y profesionales de atención primaria. También, recomendaría especialmente este libro a los alumnos que buscan especializarse en medicina oral, patología oral, otorrinolaringología y cirugía maxilofacial.

Con mis mejores deseos

10th March 2019

Dr. Saman Warnakulasuriya

OBE, BDS, FDSRCS (Eng), FDSRCS (Edin),
FDSRCPS (Glasg), PhD (Glasg), DSc.
Emeritus Professor of Oral Medicine and
Experimental Pathology
King's College London and Director
WHO Collaborating Centre for Oral Cancer
London, UK.



Dr. Gerhard Konrad Seeberger

Es un gran honor para mí y es la segunda vez que el Consejo General de Colegios de Dentistas de España me invita a prologar un libro sobre cáncer oral.

Cáncer Oral para Dentistas editado por la Fundación Dental Española, coordinado por los Dres Pia López Jornet y Juan Manuel Seoane Lestón, en colaboración con la Sociedad Española de Medicina Oral, la Sociedad Española de Cirugía Bucal y la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Cabeza y Cuello, es un nuevo hito en la larga historia de iniciativas pensadas y realizadas para una profesión, que quiere estar informada, capacitada y comprometerse con el paciente. El espectro de acción es grande. Desde la educación para todos, para el dentista como médico de salud bucal, para el paciente afectado y el ciudadano sano, información sobre dieta saludable para prevenir el cáncer oral, cursos sobre diagnóstico precoz, así como asistencia pre y postoperatoria, realmente no falta nada.

Los numerosos esfuerzos dedicados a crear conciencia sobre los cánceres más desfigurantes y costosos de tratar entre los profesionales de la salud oral, merecen un alto reconocimiento y respeto. El nuevo libro, no solo está actualizado y cubre cualquier aspecto relacionado con el cáncer oral, sino que también es el elemento integrador perfecto en todas las campañas del Consejo General de Dentistas de España.

El Consejo General ha realizado este trabajo para beneficiar a los cuarenta y seis millones y medio de españoles, pero también es útil para la salud oral, la salud y el bienestar del casi seis por ciento de la población de habla hispana. ¡Una gran demostración de la responsabilidad social global! Es sin duda una de las mejores acciones para acercarse a la visión de

la FDI "*ofrecer una salud oral óptima a todas las personas*" siguiendo las directrices de la FDI sobre el cáncer oral.

Felicito a mis colegas del Consejo General de Dentistas de España y a sus amigos colaboradores por esta importante obra, y deseo al libro una gran distribución en España y en el extranjero, y el mejor uso y éxito para que podamos reducir la carga del cáncer oral en todo el mundo.

Ginebra, 20 marzo del 2019

Dr. Gerhard Konrad Seeberger

Presidente electo FDI

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 CÁNCER ORAL. CONCEPTO Y GENERALIDADES. ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS..... 17

Lucía García-Caballero

Profesora Asociada de Prácticas Tuteladas en Pacientes con necesidades especiales,
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago

Francisco Javier Caneiro

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital Clínico Universitario de Santiago. Profesor Asociado de Histología,
Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago

Rosalía Gallego

Profesora Titular de Histología, Facultad de Medicina y Odontología,
Universidad de Santiago

CAPÍTULO 2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER ORAL 25

José Manuel García Martín

Profesor Asociado. Universidad de Oviedo

Pablo Varela Centelles

Profesor Asociado. Universidad de Santiago de Compostela

Juan Manuel Seoane-Romero

Profesor Asociado. Universidad de Oviedo

CAPÍTULO 3 PATOLOGÍA MOLECULAR ASOCIADA AL DESARROLLO DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS..... 29

Miguel Ángel González-Moles

Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España

P. Ramos-García

Facultad de Odontología, Universidad de Granada, Granada, España

L. González-Ruiz

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real,
Ciudad Real, España

CAPÍTULO 4 EL TABACO COMO FACTOR ETIOPATOGÉNICO DEL CÁNCER ORAL 37

Daniel Pérez López

Alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Odontológicas,
Universidad de Santiago de Compostela, España

Blanca Cabezas Hernandez

Profesor Asociado Universidad de Oviedo

Miguel Angel López Andrade

Formación Continuada, Consejo General Dentistas

CAPÍTULO 5 CESACIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO. PAPEL DEL ODONTÓLOGO 45

Luis Monteiro

Instituto Universitário Superior de Ciências da Saúde Norte, CESPU, Paredes, Portugal

Saman Warnakulasuriya

King's College London and WHO Collaborating Centre for Oral Cancer, London

CAPÍTULO 6 CÁNCER ORAL. ALCOHOL Y COLUTORIOS 55

Luis A. Moreno López

Prof. Contratado Doctor, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid

Germán C. Esparza Gómez

Prof. Titular, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid

Rocío Cerero Lapiedra

Prof Titular, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid

CAPÍTULO 7 DIETA Y CÁNCER ORAL. ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS Y PREVENTIVOS.... 63

Constanza Saka-Herrán

DDS, Estudiante de doctorado. Universidad de Barcelona.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) Universidad de Barcelona.

Eduardo Chimenos-Küstner

DDS, MD, PhD. Profesor de Medicina Oral. Departamento de Odontoestomatología.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) Universidad de Barcelona. Health and
Masticatory System Group (Bellvitge Biomedical Research, Institute) IDIBELL, Barcelona, Spain.

José López-López

DDS, MD, PhD. Profesor de Medicina Oral. Departamento de Odontoestomatología. Facultad
de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) Universidad de Barcelona Responsable Clínico
y Jefe del Servicio Médico-Quirúrgico del Hospital Odontológico Universidad de Barcelona (UB)
Health and Masticatory System Group (Bellvitge Biomedical Research, Institute) IDIBELL,
Barcelona, Spain

**CAPÍTULO 8 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH). IMPLICACIONES
ETIOPATOGÉNICAS EN EL CÁNCER. ESTRATEGIAS PREVENTIVAS 71**

María Angeles Echebarria Goicouria

Profesor Asociado de Estomatología. Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU

Irene Lafuente Ibáñez de Mendoza

Master de Patología Oral. Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU

José Manuel Aguirre Urizar

Catedrático de Estomatología. Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU

CAPÍTULO 9 INMUNOSUPRESIÓN Y CÁNCER ORAL. OTROS FACTORES ETIOPATOGÉNICOS EN EL CÁNCER.....	79
Gonzalo Hernández Vallejo Catedrático de Universidad, Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid	
Rosa María López-Pintor Muñoz Profesor Contratado Doctor, Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.	
Juan Carlos de Vicente Rodríguez Catedrático de Universidad, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico Quirúrgicas, Universidad de Oviedo	
CAPÍTULO 10 DESÓRDENES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN	87
María José García-Pola Vallejo Profesor Titular. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo	
Alicia Gonzalez Mourelle Médico Adjunto. Servicio de cirugía Maxilofacial. CHUAC.	
Javier Seoane Romero Médico. Alumno Doctorado Internacional Universidad Santiago de Compostela	
CAPÍTULO 11 DISPLASIA EPITELIAL ORAL.....	91
Pablo Aguirre Echevarria Profesor Asociado de Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Donostia. Universidad del País Vasco/EHU	
José Manuel Aguirre Urizar Catedrático de Estomatología. Departamento de Estomatología II. Universidad del País Vasco/EHU	
CAPÍTULO 12 LA BIOPSIA ORAL EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER.....	97
Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez Profesor Titular. Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla	
Isabel Gallardo Castillo Profesor Asociado. Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla	
María José Cobos Fuentes Profesor Asociado. Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla	
CAPÍTULO 13 LEUCOPLASIA ORAL.....	105
Leticia Bagán Debón Profesora Asociada de Medicina Bucal Universidad de Valencia.	
Andrea Rubert Profesora Asociada Universidad Europea de Valencia	
Yolanda Jiménez Soriano Profesora Titular de Medicina Bucal Universidad de Valencia	

CAPÍTULO 14 LIQUEN PLANO ORAL..... 115

María José García-Pola Vallejo

Profesor Titular. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo

Leticia Bagán Debón

Profesora Asociada de Medicina Bucal Universidad de Valencia

Javier Seoane Romero

Médico. Alumno Doctorado Internacional. Universidad Santiago de Compostela

CAPÍTULO 15 QUEILITIS ACTÍNICAS. MODALIDADES TERAPÉUTICAS..... 123

Javier Seoane Romero

Médico. Alumno Doctorado Internacional Universidad Santiago de Compostela

Lucía García-Caballero

Profesora Asociada Universidad Santiago de Compostela

Manuel Pereiro-Ferreiros

Dermatólogo. Profesor Titular Universidad Santiago de Compostela

CAPÍTULO 16 DESPISTAJE Y DETECCIÓN DE CASOS. PROCEDIMIENTOS AUXILIARES DE AYUDA AL DIAGNÓSTICO EN EL CÁNCER ORAL 131

Pía López Jornet

Catedrática de Medicina Bucal.

Departamento Dermatología, Estomatología, Medicina Física y Radiología.

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad de Murcia.

Francisco José Gómez García

Profesor Ayudante Doctor. Medicina Bucal

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad de Murcia

Fe Galera Molero

Profesora Asociada de Medicina Bucal

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad de Murcia

CAPÍTULO 17 BIOPSIA LÍQUIDA EN CÁNCER ORAL..... 143

Óscar Rapado-González

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas,

Facultad de Medicina y Odontología. Unidad de Análisis de Biopsia Líquida,

Oncología Médica Traslacional (Oncomet),

Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS).

Fátima Lousada-Fernández

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas,

Facultad de Medicina y Odontología,

Universidad de Santiago de Compostela, España

María Mercedes Suárez-Cunqueiro

Profesora Contratada Doctora. Departamento de Cirugía y Especialidades

Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Odontología.

Grupo de Investigación en Ciencias Orales,

Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS).

**CAPÍTULO 18 INTERVALOS TEMPORALES HASTA EL DIAGNÓSTICO.
DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER ORAL 151**

Pablo Álvarez Novoa

Programa de doctorado internacional Universidad Santiago de Compostela

Pablo Varela Centelles

Profesor Asociado Universidad Santiago de Compostela

Juan Manuel Seoane-Romero

Profesor Asociado Universidad de Oviedo

**CAPÍTULO 19 INTERVENCIONES DESTINADAS AL FOMENTO DEL DIAGNÓSTICO
TEMPRANO DE CÁNCER ORAL SINTOMÁTICO 159**

Pablo Álvarez Novoa

Programa de doctorado internacional
Universidad de Santiago de Compostela

Daniel Pérez López

Programa de doctorado internacional
Universidad de Santiago de Compostela

Pablo Castelo Baz

Programa de doctorado internacional
Universidad de Santiago de Compostela

**CAPÍTULO 20 FORMAS CLÍNICAS DEL CÁNCER ORAL, EXTENSIÓN TUMORAL Y
SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA 163**

José Vte. Bagán Sebastián

Catedrático de Medicina Bucal de la Universidad de Valencia.
Jefe del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial
Hospital General Universitario de Valencia

Judith Murillo Cortés

Cirujano oral y Maxilofacial.
Jefa de Sección del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial
Hospital General Universitario de Valencia

Natalia Ventura Martínez

Cirujano oral y Maxilofacial
Médico Adjunto del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial
Hospital General Universitario de Valencia

Leticia Bagán Debón

Graduada y doctora en Odontología
Profesora Asociada de Medicina Bucal, Universidad de Valencia

CAPÍTULO 21 CÁNCER DE LA OROFARINGE 173

José Luis López-Cedrún

Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Víctor Villanueva San Vicente

Jefe de Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Profesor Facultad de Medicina-Odontología.
Universidad de Murcia

CAPÍTULO 22 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LA CAVIDAD ORAL..... 187

José Luis López-Cedrún

Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
La Coruña

Víctor Villanueva San Vicente

Jefe de Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Profesor Facultad Medicina-Odontología.
Universidad de Murcia.

CAPÍTULO 1

Cáncer oral.

Concepto y generalidades.

Aspectos histopatológicos

Lucía García-Caballero

Profesora Asociada de Prácticas Tuteladas en Pacientes con necesidades especiales, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago.

Francisco Javier Caneiro

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Profesor Asociado de Histología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago.

Rosalía Gallego

Profesora Titular de Histología. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago.

Objetivos

- Resumir los aspectos básicos de epidemiología, localización y clínica del cáncer oral.
- Describir el diagnóstico, grado histológico y patrones de invasión del carcinoma epidermoide.
- Enumerar los factores pronóstico y biomarcadores principales.

Ideas relevantes

1. El cáncer oral es un tumor de mal pronóstico (representa la sexta causa de muerte por cáncer) principalmente debido a que suele diagnosticarse en estadios avanzados.
2. La mayoría de los tumores son carcinomas epidermoides (oral de células escamosas) bien o moderadamente diferenciados, con presencia de puentes intercelulares y perlas córneas. Para el diagnóstico de los tumores pobremente diferenciados suele ser precisa la realización de técnicas inmunohistoquímicas.
3. Los factores pronóstico principales siguen siendo el tamaño tumoral, el estado ganglionar y la presencia de metástasis a distancia. La investigación del cáncer oral debe tender a la búsqueda de biomarcadores predictivos que

permitan el uso de dianas terapéuticas personalizadas, con el fin de incrementar la tasa de supervivencia de estos pacientes.

Resumen

El carcinoma oral representa la 6ª causa de muerte por cáncer. A pesar de los avances habidos en las últimas décadas, la tasa de supervivencia a 5 años no ha cambiado significativamente y se mantiene próxima al 50% -debido preferentemente al diagnóstico tardío en un alto porcentaje de casos-. El 90% de los cánceres orales son carcinomas de células escamosas, preferentemente bien o moderadamente diferenciados. Los carcinomas pobremente diferenciados pueden requerir la realización de técnicas inmunohistoquímicas (citoqueratinas de alto peso, p40 y p63). Entre los factores pronóstico se encuentran: tamaño tumoral, patrón de invasión, invasión perineural, estado ganglionar y metástasis a distancia (preferentemente a pulmón, hígado y hueso). Sin embargo, tanto el grado histológico como el estado de los márgenes quirúrgicos no se correlacionan con el pronóstico. En la etiopatogenia del cáncer oral intervienen mecanismos moleculares complejos que exigen la búsqueda de nuevos biomarcadores que permitan el desarrollo de terapias personalizadas.

Cáncer oral. Concepto y generalidades.

Aspectos histopatológicos

1. Concepto y generalidades

Concepto. El cáncer oral deriva generalmente del epitelio de revestimiento de la mucosa. Es frecuente que estos tumores se engloben en el apartado de tumores de cabeza y cuello y que se estudien conjuntamente con los tumores orofaríngeos (o faríngeos en general) u ocasionalmente con los labiales. Esto dificulta su análisis, puesto que aunque el tipo histopatológico suele ser el mismo, el pronóstico es muy diferente en estas distintas localizaciones.

Epidemiología. Los tumores malignos de la cavidad oral constituyen el 2-3% del total de los cánceres, ocupando el décimo lugar en prevalencia. Sin embargo, representan la 6ª causa de muerte por cáncer, debido a que un alto porcentaje de casos se diagnostica en estadio avanzado. De hecho, la tasa de diagnóstico en estadio precoz es similar a la del cáncer de colon. A pesar de los avances en cribado, técnicas de imagen y medidas terapéuticas, en las últimas décadas la tasa de supervivencia a 5 años no ha cambiado significativamente y se mantiene en torno al 50%^{1,2}. Los factores predisponentes principales son alcohol y tabaco, que actúan sinérgicamente: aproximadamente el 80% de los pacientes son fumadores y el 50% tienen hábito alcohólico, siendo la frecuencia de cáncer oral 100 veces mayor en grandes fumadores y bebedores¹. Entre otros factores de riesgo estarían el virus del papiloma humano (HPV tipos 16 y 18), con una prevalencia menor (23,5%) que en el cáncer orofaríngeo (35,6%)³, y la radiación ultravioleta (relacionada con el cáncer de labio). Aunque se presenta con mayor frecuencia en hombres de edad comprendida entre los 50 y los 70 años, las características demográficas están cambiando y no es raro verlo en mujeres jóvenes sin factores de riesgo (la relación hombre-mujer pasó en los últimos años de 10:1 a 2-3:1)^{1,4,5}.

2. Lesiones premalignas (trastornos orales potencialmente malignos).

Localización. Las localizaciones más frecuentes del cáncer oral son bordes laterales de la lengua (40%), suelo de boca (30%), encías y trigono retromolar¹.

Clínica. Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar dolor inespecífico, sangrado, pérdida dentaria, disartria, disfagia, odinofagia u otalgia¹. A la inspección, se presentan como áreas blanquecinas, eritematosas o mixtas, que aparecen ulceradas en casi el 50% de los casos (ulceraciones que no se resuelven en el plazo

de tres semanas son indicativas de malignidad)^{5,6}. El diagnóstico se realiza por inspección y palpación, con particular detenimiento en las áreas de drenaje linfático, y se confirma mediante biopsia (la PAAF suele reservarse para la detección de metástasis ganglionar)⁵.

3. Aspectos histopatológicos

Respecto a los desórdenes orales potencialmente malignos, la presencia de displasia epitelial es el factor predictivo más importante de transformación maligna. Se clasifica en leve, moderada o severa (sinónima de carcinoma *in situ*) según afecte al tercio basal, a los tercios basal y medio, o a todo el epitelio, respectivamente. La frecuencia de transformación maligna se relaciona con el grado de displasia: a los 15 años es del 6% para la leve, 18% para la moderada y 39% para la severa⁵.

Los cánceres orales se presentan como tumores firmes e infiltrativos y al corte muestran superficie blanquecina o parduzca. El 96% son carcinomas (el 4% restante corresponde fundamentalmente a linfomas, melanomas y sarcomas). El carcinoma epidermoide o carcinoma de células escamosas (denominación preferente en la literatura anglosajona) constituye el tipo histológico predominante y representa más del 90% de los cánceres orales. Se distinguen subtipos histológicos menos agresivos (verrucoso, cuniculado, papilar y acantolítico) y más agresivos (basaloide, de células fusiformes, adenoescamoso y linfoepitelioma)⁵.

Grado histológico. La mayoría de los tumores son bien o moderadamente diferenciados, y se presentan formando nidos y cordones de células poligonales eosinófilas, unidas entre sí por puentes intercelulares (Fig. 1A) y con tendencia a la disqueratosis o queratinización individual o a la formación de perlas córneas (Fig. 1B). Los núcleos son redondos y grandes, con nucleolo prominente. En los grados altos desaparecen los puentes intercelulares y la queratinización y aumentan el hipercromatismo y pleomorfismo nuclear (Fig. 1C), así como las figuras de mitosis, frecuentemente atípicas (Fig. 1D). Los tumores pobremente diferenciados presentan alta tasa de proliferación celular (Fig. 2 A) y para su diagnóstico puede ser precisa la realización de técnicas inmunohistoquímicas empleando anticuerpos para citoqueratinas de alto peso, p40 y p63⁵ (Fig. 2 B-D).

Patrón de invasión. El patrón de invasión en la zona más profunda del tumor (frente de invasión), puede ser de tipo expansivo o infiltrativo y se clasifica en cuatro grados. Grado 1: bordes expansivos bien definidos. Grado 2: infiltración en cordones sólidos. Grado 3: márgenes constituidos por pequeños grupos o cordones de células infiltrantes. Grado 4: el frente de invasión muestra marcada disociación en pequeños grupos celulares o incluso en células aisladas⁷ (Fig. 3). El grado del patrón de invasión se correlaciona con la supervivencia, por lo que sería deseable que los informes anatomopatológicos incluyesen este parámetro (que frecuentemente no figura).

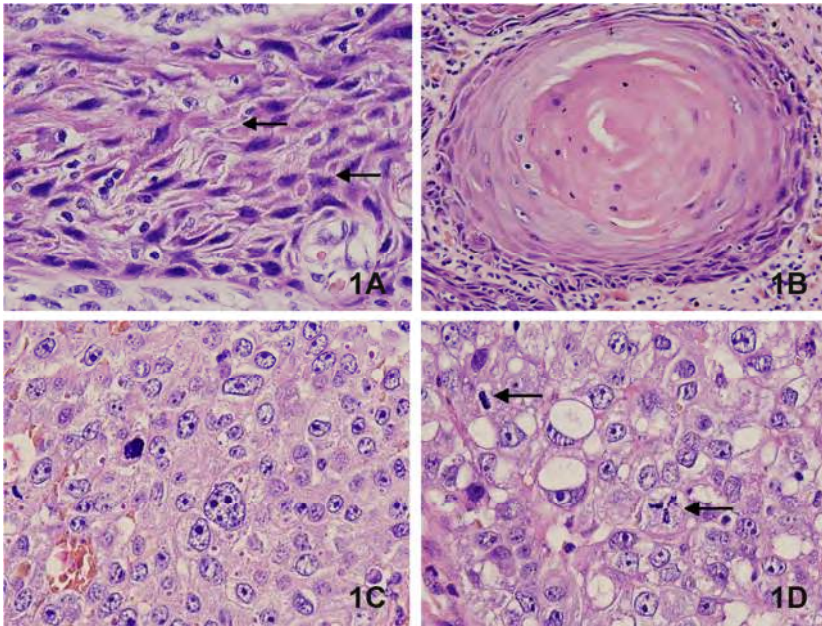


Figura 1. Histopatología. A) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de lengua. Se observan puentes intercelulares (desmosomas) uniendo las células tumorales entre sí (flechas). B) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de suelo de boca. Perla córnea con la típica tendencia a la queratinización central. C) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de encía. Los núcleos presentan tamaños y formas muy diferentes y los nucleolos son prominentes y con frecuencia múltiples. D) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de encía. Se advierten dos figuras de mitosis (flechas), la de la derecha atípica. (HE, 40x).

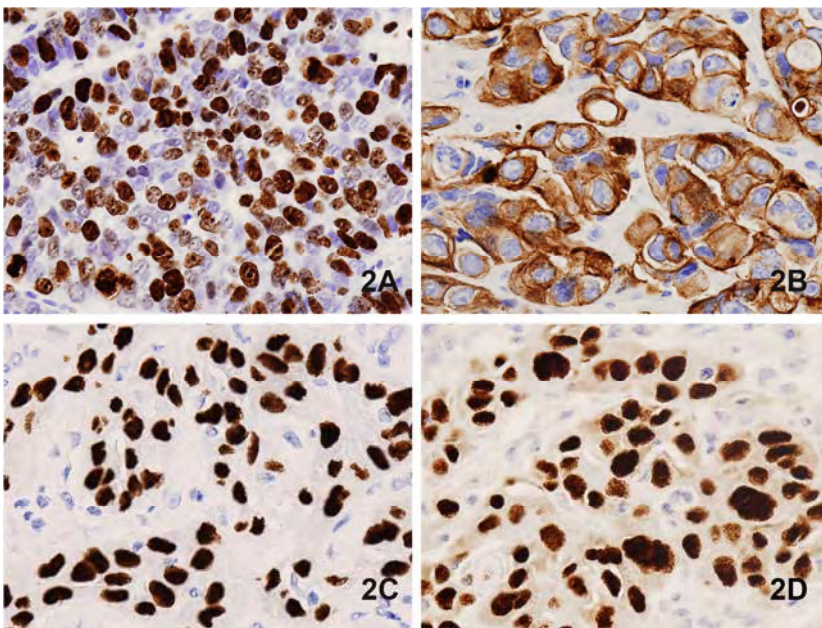


Figura 2. Inmunohistoquímica. A) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de lengua. Con el marcador de proliferación celular Ki67 se observa tinción nuclear en la mayor parte de las células tumorales. B) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de encía. Las células tumorales presentan positividad citoplasmática para citoqueratina de alto peso CK34βE12. C) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de lengua. Se advierte positividad para la proteína p40 en los núcleos de las células tumorales. D) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de lengua. Mismo caso que el anterior, en el que se observa marcaje similar con el anticuerpo anti-p63 (IHQ, 40x).

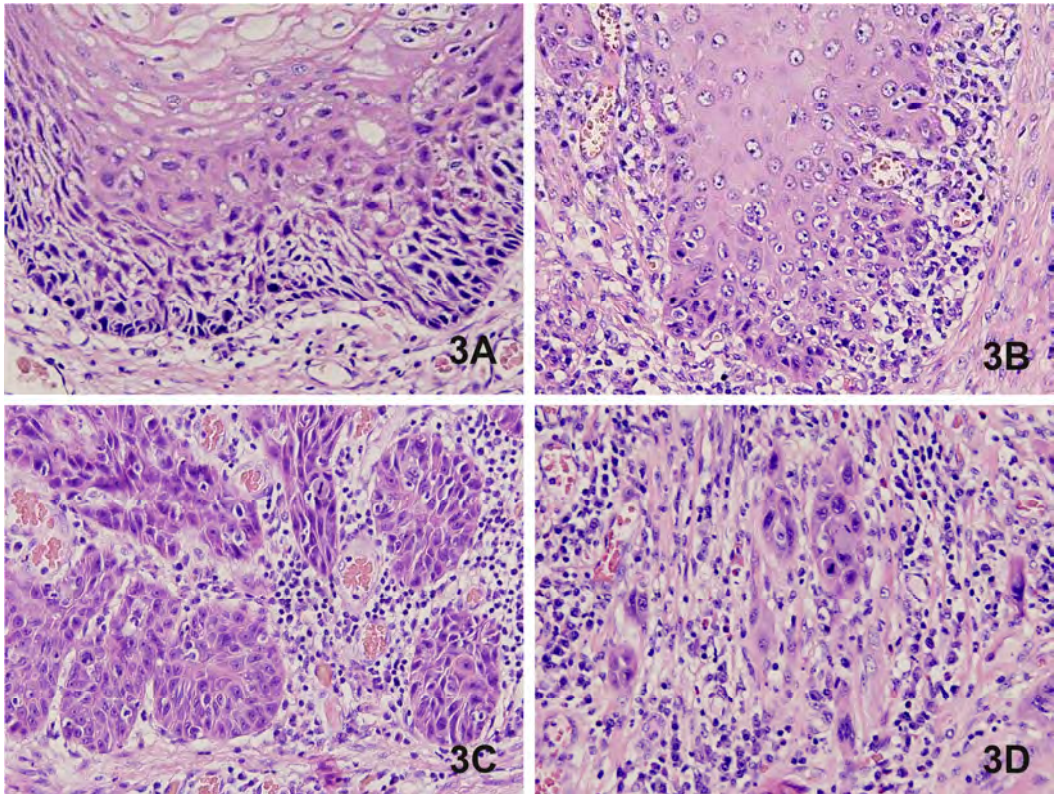


Figura 3. Patrón de invasión. A) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de lengua. Grado 1, patrón de borde expansivo. B) Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado de lengua. Grado 2, invasión en cordones sólidos. C) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de suelo de boca. Grado 3, infiltración en nidos y cordones de más de 15 células. D) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de lengua. Grado 4, infiltración formando nidos pequeños de menos de 15 células o como células dispersas (HE, 20x).

Cancerización del campo. Este concepto llama la atención sobre la actuación de múltiples agentes carcinógenos sobre el conjunto del epitelio oral, lo que explicaría el alto riesgo de recurrencia a pesar el tratamiento, debido al desarrollo de segundos o múltiples tumores⁸.

Factores pronóstico y predictivos. El tamaño tumoral, el estado ganglionar y la presencia de metástasis a distancia son los principales factores pronóstico, pero hay otros muchos:

- **Tamaño (T).** El tamaño del tumor constituye un importante factor de riesgo de metástasis ganglionar, recurrencia local y peor supervivencia.
- **Márgenes quirúrgicos.** Es posible la recurrencia en casos con márgenes quirúrgicos libres. Esto podría explicarse por la “cancerización del campo” y por las alteraciones moleculares en el epitelio del entorno tumoral.
- **Displasia.** La presencia de displasia de alto grado también en los márgenes mucosos es predictiva de recurrencia local y segundos tumores primarios.
- **Tipo histológico.** Como ya mencionamos, existen variantes de peor pronóstico como los subtipos basaloide, de células fusiformes o adenoescamoso, que

frecuentemente debutan como tumores de gran tamaño con metástasis ganglionar o a distancia.

- Grado histológico. Al contrario que en la mayoría de tumores, no se ha observado correlación entre el grado histológico y el pronóstico. Esto puede ser debido en parte a la relativa falta de concordancia para establecer el grado y también al bajo porcentaje de tumores de cavidad oral pobremente diferenciados.
- Patrón de invasión. Los tumores de crecimiento infiltrativo (grados 3 y 4) se asocian a una mayor incidencia de metástasis ganglionares y a distancia y a una disminución de la supervivencia.
- Invasión linfovascular. Factor de riesgo de metástasis, pero no indica necesariamente que exista o vaya a aparecer enfermedad metastásica.
- Invasión perineural. Está asociada a mayor riesgo de metástasis ganglionar y menor supervivencia.
- Estado ganglionar (N). Las metástasis ganglionares cervicales constituyen un factor pronóstico, que será peor en función del número de ganglios afectados y de la existencia de extensión extraganglionar (indicador de tratamiento adyuvante con quimio o radioterapia).
- Metástasis a distancia (M). El riesgo de metástasis está en relación con el tamaño tumoral y el estado ganglionar. Las metástasis a distancia más frecuentes son en pulmón, hígado y hueso^{5,8}.

Biomarcadores. En la etiopatogenia del cáncer oral intervienen mecanismos moleculares complejos que exigen la búsqueda de biomarcadores que permitan el uso de terapias dianas personalizadas. Entre los biomarcadores más estudiados se encuentran:^{3,9,10}

- Oncogenes activadores como EGFR, PRAD-1, ras e int-2.
- Genes supresores como p53, pRb y INK4-ARF.
- Hipermetilación de regiones promotoras de determinados genes como p16INK4a, RARβ2, MGMT o DAPK1.
- Moléculas implicadas en la interacción tumor-estroma como las metaloproteinasas de la matriz o la cadherina-E.
- Ciclinas, preferentemente D1 y A2.
- Marcadores de célula madre de cáncer oral: ABCG2, ALDH1, CD133, CD44, BMI1, LGR4 y podoplanina.

Desde una perspectiva general y para tratar de modificar las estadísticas de pronóstico del cáncer oral, además de las campañas de prevención y diagnóstico precoz, a las terapias actuales (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inhibidores de EGFR y COX2, y terapia fotodinámica) deben añadirse nuevos procedimientos como la inmunoterapia, el empleo de sistemas nanotecnológicos o la eliminación de las células madre.

Bibliografía

1. Kademani D. Oral cancer. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7): 878-887.
2. Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent.* 2001;49(1): 72-82.
3. Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Palacios-Sánchez B, Sánchez-Gutierrez JJ, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Update on molecular pathology in oral cancer and pre-cancer. *Anticancer Res.* 2008;28(2B): 1197-1205.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-386.
5. El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, Sllotweg PJ. WHO clasiffication or head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
6. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-11894.
7. Spiro RH, Guillamondegui O Jr, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck.* 1999;21(5): 408-413.
8. Wenig BM. Atlas of Head and Neck Pathology. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier; 2016.
9. Nikitakis NG, Gkouveris I, Aseervatham J, Barahona K, Ogbureke KUE. DSPP-MMP20 gene silencing downregulates cancer stem cell markers in human oral cancer cells. *Cell Mol Biol Lett.* 2018;23:30.
10. Monteiro LS, Diniz-Freitas M, Warnakulasuriya S, Garcia-Caballero T, Forteza-Vila J, Fraga M. Prognostic Significance of Cyclins A2, B1, D1, and E1 and CCND1 Numerical Aberrations in Oral Squamous Cell Carcinomas. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2018:7253510.

CAPÍTULO 2

Epidemiología del cáncer oral

José Manuel García Martín

Profesor Asociado.
Universidad de Oviedo

Pablo Varela Centelles

Profesor Asociado.
Universidad de Santiago de Compostela

Juan Manuel Seoane Romero

Profesor Asociado.
Universidad de Oviedo

Objetivos

- Conocer los datos epidemiológicos del cáncer oral a nivel mundial, europeo y nacional.

Ideas relevantes

1. La interpretación de los datos epidemiológicos divulgados es compleja, ya que el cáncer oral a menudo es relatado en conjunto con otras neoplasias faríngeas o de cabeza y cuello.
2. Se prevé un aumento sostenido en el tiempo, debido a factores demográficos: aumento de la población y al envejecimiento de ésta, junto a un mejor conocimiento de los potenciales factores de riesgo y al progreso en las técnicas de detección precoz.

Resumen

La incidencia del cáncer en general está previsto que aumente hasta un 70% en las próximas décadas, llegando a superar los 24 millones de casos el año 2035. En este contexto, el cáncer de labio, cavidad oral y faringe en la actualidad representa el 3,8% dentro de todos los tipos de cáncer de la economía.

Siendo la incidencia referida por el grupo formado por en el cáncer labial y el oral de 4 casos por 100.000 habitantes, más numeroso en los hombres (5,5/100000) que en las mujeres (2,5/100000).

Epidemiología del cáncer oral

Lo datos epidemiológicos sobre el cáncer padecido por una población definida geográficamente es posible conocerlos gracias a los registros poblacionales, en los que se identifican y contabilizan todos los casos que se diagnostican en esa población determinada. De esta manera, al hablar de incidencia del cáncer en una población, se reflejará por tanto el número de casos nuevos de cáncer en esa población ocurridos en un periodo de tiempo determinado, y que en la práctica, se expresa como el número de casos nuevos por 100.000 personas por año^{1,2}.

Por otra parte hay que tener en cuenta que en el caso del cáncer oral, la interpretación de los datos epidemiológicos divulgados es en ocasiones compleja, ya que en algunos informes el termino cáncer oral engloba a los cánceres que se localizan en los labios, la cavidad oral, la orofaringe, la nasofaringe e hipofaringe; en otras ocasiones solo identifican a los cánceres desarrollados en la cavidad oral y faringe o bien en los labios, la cavidad oral y la faringe^{2,3,4}.

De esta manera, en términos generales, las predicciones divulgadas sobre la evolución del cáncer realizadas para toda la población mundial, indican que su incidencia aumentará hasta un 70 % en las próximas décadas, llegando a superar los 24 millones de casos el año 2035. En este contexto, España ocupa un lugar intermedio dentro de los países europeos, tanto por el número de casos de cáncer que se diagnostican anualmente, como por el número de personas que mueren por esta enfermedad o por sus comorbilidades².

En el caso concreto del cáncer de labio, cavidad oral y faringe, la incidencia estimada a nivel mundial, representa el 3,8% dentro de todos los tipos de cáncer de la economía y el 3,6% de las muertes achacadas a este tipo de cáncer³.
















La incidencia referida al grupo formado por el cáncer labial y el oral es de 4 casos por 100.000 habitantes, siendo más numeroso en los hombres (5,5/100000) que en las mujeres (2,5/100000)³.

Las cifras aportadas en los países que conforman la Europa del Sur, en la que se encuentra localizada España, y en lo que se refiere al cáncer de labio, cavidad oral y faringe, siguen la misma tónica, ya que la cifra de cánceres detectados en los varones multiplica casi por 4 veces a los datos observados en las mujeres (18,2/100000 vs 4,9/100000), y al concretar en los casos que solo afectan al labio y a la cavidad oral, las cifras observadas aunque descienden proporcionalmente, siguen siendo más altas en los varones que en las mujeres (5,8/100000 vs 2,1/100000)³.

A nivel nacional, el número de cánceres detectados ha ido creciendo de forma sostenida a lo largo de los años, debido a la sinergia de varios factores, por un lado el aumento de la población y por otro, por el envejecimiento de esta población, ya que su esperanza de vida ha ido subiendo también progresivamente, lo que implica un incremento en el tiempo a la exposición frente a los factores de riesgo y por otro a una merma fisiológica de los mecanismos reparativos celulares. Además, las mejoras en las técnicas de detección precoz y en el conocimiento de los potenciales factores de riesgo, también parecen intervenir en el aumento de las cifras de incidencia di-

vulgadas, de tal forma que los casos de cáncer de labio y cavidad oral, en nuestro país, asciende a 4,7 casos por cien mil habitantes, siendo además tres veces más numerosos en los varones que en las mujeres (7,4/100000 vs 2,3/100000)². Los datos obtenidos en varias ciudades y comunidades autónomas españolas, se reflejan en las tablas 1 y 2⁵.

Tabla 1. Incidencia del cáncer localizado en el labio, lengua u resto de cavidad oral. Distribución por género.






		LABIO	LENGUA	RESTO C. ORAL
 Asturias		1,5	3,4	3,4
		0,3	1,1	0,9
 Canarias		3,9	3,6	4,0
		0,4	0,7	1,2
 C. Real		1,9	2,2	2,5
		0,3	0,8	0,7
 Gerona		2,7	3,0	2,5
		0,2	0,8	0,7
 Granada		8,6	2,1	2,1
		0,8	0,8	0,7

Debido a que el cáncer oral representa un grave problema de salud en todo el mundo a causa de su importante morbilidad y mortalidad, con tasas de supervivencia mundial a 5 años cercanas al 50%, el conocimiento de los datos epidemiológicos sobre la supervivencia de los pacientes afectados, se ha devenido también como una información epidemiológica relevante².

De esta forma los registros sobre el cáncer, también informan acerca de estos datos, entendiendo como supervivencia a la probabilidad de sobrevivir a un periodo de tiempo determinado desde el diagnóstico del tumor, representándose generalmente como la proporción de casos, en porcentaje, que sobrevive cinco años desde el momento del diagnóstico.

En el caso de España la supervivencia de los pacientes con cáncer en general, es similar a la del resto de países de nuestro entorno, alcanzando el 53 % a los 5 años. En el caso concreto de los cánceres de cavidad oral y faringe las cifras de supervivencia relativa a 5 años ajustada por edad divulgadas, alcanzan al 34,6% en los hombres y el 53,1% en las mujeres².

Tabla 2.- Incidencia del cáncer localizado en el labio, lengua u resto de cavidad oral. Distribución por género (continuación).

		LABIO	LENGUA	RESTO C. ORAL
 Mallorca	♂	2,8	3,1	3,2
	♀	0,4	0,8	1,3
 Murcia	♂	2,7	3,3	2,6
	♀	0,2	1,0	0,7
 Navarra	♂	3,3	1,8	2,2
	♀	0,2	0,4	1,1
 P. Vasco	♂	1,9	2,2	2,5
	♀	0,3	0,8	0,7
 La Rioja	♂	1,8	1,6	1,4
	♀	0,0	0,6	0,3

Por otra parte, las cifras sobre la tasa de mortalidad por cáncer de cavidad oral y faringe, aportadas por Globocan en 2012, alcanzan en los hombres el 4,1 por 100000 habitantes, mientras que en las mujeres desciende hasta el 0,9³.

AGRADECIMIENTOS: Este trabajo ha sido financiado por el proyecto PI14/01446, integrado en el Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Bibliografía

1. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS and Skeet RG. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publication No. 95. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1991.
2. Galceran J et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Disponible en: <http://redecn.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la>
3. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):51-64.
5. International Association of Cancer Registries. Disponible en: http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=111&Itemid=435

CAPÍTULO 3

Patología molecular asociada al desarrollo del carcinoma oral de células escamosas

Miguel Ángel González-Moles

Facultad de Odontología,
Universidad de Granada, Granada, España

P. Ramos-García

Facultad de Odontología,
Universidad de Granada, Granada, España

L. González-Ruiz

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de
Ciudad Real, Ciudad Real, España

Objetivo

- Poner de manifiesto la patología molecular asociada al desarrollo del carcinoma oral de células escamosas.

Ideas más relevantes

1. La patología molecular asociada al desarrollo del cáncer oral es compleja, pero existen una serie de signos distintivos compartidos por prácticamente todos los COCES.
2. Los signos distintivos o hallmarks del cáncer oral son: (1) Proliferación sostenida, (2) escape a las señales supresoras de crecimiento, (3) resistencia a la muerte celular, (4) inmortalidad replicativa, (5) inducción de angiogénesis, (6) activación de invasión y metástasis, (7) evasión de la respuesta inmune antitumoral y (8) reprogramación del metabolismo energético de las células tumorales.
3. Dos signos distintivos adicionales, subyacentes al resto de hallmarks del cáncer oral, son cru-

ciales para la adquisición de estos: la (9) inestabilidad genómica y la (10) inflamación.

Resumen

Se presenta una revisión bibliográfica sobre los principales aspectos de interés de la patología molecular asociada al desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE). La evidencia acumulada constata que existen una serie de signos distintivos compartidos por prácticamente todos los cánceres humanos, incluido el COCE: (1) Proliferación sostenida, (2) escape a las señales supresoras de crecimiento, (3) resistencia a la muerte celular, (4) inmortalidad replicativa, (5) inducción de angiogénesis, (6) activación de invasión y metástasis, (7) evasión de la respuesta inmune antitumoral, (8) reprogramación del metabolismo energético de las células tumorales, (9) inestabilidad genómica y (10) inflamación. Se hace referencia a los conocimientos más recientes sobre las alteraciones moleculares más relevantes asociadas al desarrollo del COCE.

Patología molecular asociada al desarrollo del carcinoma oral de células escamosas

En el año 2000, Hanahan y Weinberg¹ trataron de simplificar, de un modo lógico y racional, la complejidad del cáncer, estableciendo los principios biológicos subyacentes de la enfermedad agrupados en un conjunto de seis capacidades adquiridas que denominaron hallmarks (signos distintivos) del cáncer: (1) Proliferación sostenida, (2) escape a las señales supresoras de crecimiento, (3) resistencia a la muerte celular, (4) inmortalidad replicativa, (5) inducción de angiogénesis y (6) activación de invasión y metástasis. Estas características, distintivas y complementarias, poseen una serie de rasgos moleculares, bioquímicos y celulares que gobiernan la transformación maligna, el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica. Estos signos distintivos son compartidos por prácticamente todos los cánceres humanos, incluido el carcinoma oral de células escamosas (COCE). Cada una de estas capacidades adquiridas durante el desarrollo tumoral representa una alteración de la fisiología celular así como el fracaso de un mecanismo de defensa anticancerígeno en las células. Los mismos autores en el año 2011 actualizaron extensamente su influyente revisión², incluyendo dos nuevos hallmarks emergentes: (7) evasión de la respuesta inmune antitumoral y (8) reprogramación del metabolismo energético de las células tumorales. Además, sugirieron la inclusión de dos hallmarks adicionales, que los autores categorizaron como “características activadoras”, subyacentes al resto de hallmarks y cruciales para la adquisición de estos. Estas fueron la (9) inestabilidad genómica -que acelera la adquisición de los hallmarks- y la (10) inflamación -que promueve múltiples funciones oncogénicas-.

La *señalización proliferativa sostenida (1)* podría tratarse del rasgo más distintivo y relevante de las células cancerígenas^{1,2}. El tejido epitelial de la cavidad oral regula finamente la señalización proliferativa que promueve la entrada y progresión de sus células en el ciclo celular, asegurando así una homeostasis del número de células y por lo tanto el mantenimiento de la arquitectura estructural y de la fisiología tisular normal³. Entre las alteraciones moleculares oncogénicas más relevantes implicadas en la disregulación de un fenotipo más proliferativo en COCE destacan la sobreexpresión de ciclina D1^{4,5}, del miembro de la familia ErbB, EGFR⁶, del oncogén ras y de los miembros activados aguas abajo de la vía de señalización molecular MAPK (Raf-MEK-Erk)⁷. Estos eventos oncogénicos, de gran relevancia en el cáncer oral, potencian que las células epiteliales se vuelvan refractarias a la señalización mitogénica extracelular y se comprometan con un programa autónomo de regulación, quedando determinadas para replicar su ADN, abandonando sus controles y permaneciendo continuamente en el ciclo celular hacia la división mitótica³.

La *evasión de la señalización supresora del crecimiento (2)* es una característica relevante de las células cancerígenas de la mucosa oral. P53 -el “Guardián del genoma”⁸- es una proteína supresora tumoral que juega un rol central en la carcinogénesis

oral^{9,10}, regulando el arresto del ciclo celular e induciendo la apoptosis de aquellas células con el ADN dañado o activación oncogénica¹¹. Los estudios más recientes mediante la tecnología Next Generation Sequencing (NGS) constatan la alta frecuencia y relevancia de las mutaciones del gen *TP53* en COCE¹². La proteína del Retinoblastoma (Rb) es otra importante proteína supresora tumoral, que durante la fase G1 impide la progresión del ciclo celular³. En las células cancerígenas, a través del denominado “Rb pathway”, los complejos ciclina D1-CDK4/6 promueven la fosforilación de la proteína Rb y su inactivación funcional, inhibiéndose así la supresión que esta proteína ejerce sobre el ciclo celular y promoviendo la transición G1/S⁴.

En este sentido, el virus VPH contiene dos oncogenes, E6 y E7, que también inactivan a p53 y a Rb, respectivamente, alterando la regulación del ciclo celular normal en las células infectadas, lo que se considera el inicio de la carcinogénesis mediada por HPV³. Contrariamente, p16 - producto del gen supresor tumoral *CDKN2A* y miembro de la familia de proteínas inhibidoras INK4^{13,14}- previene específicamente la activación de las CDKs4/6, generalmente mediante la inhibición de su asociación con las ciclinas tipo-D⁴. Los estudios más recientes mediante la tecnología NGS constatan las frecuentes deleciones y mutaciones del gen *CDKN2A* en cáncer de cabeza y cuello¹².

En las células epiteliales de la mucosa oral, la apoptosis es un proceso fisiológico que, en respuesta al ADN dañado, supone un mecanismo de defensa tisular contra el desarrollo de COCE. En este sentido, las células cancerígenas deben adquirir una *resistencia a la muerte celular (3)*, que resumidamente obedece a la inhibición de la

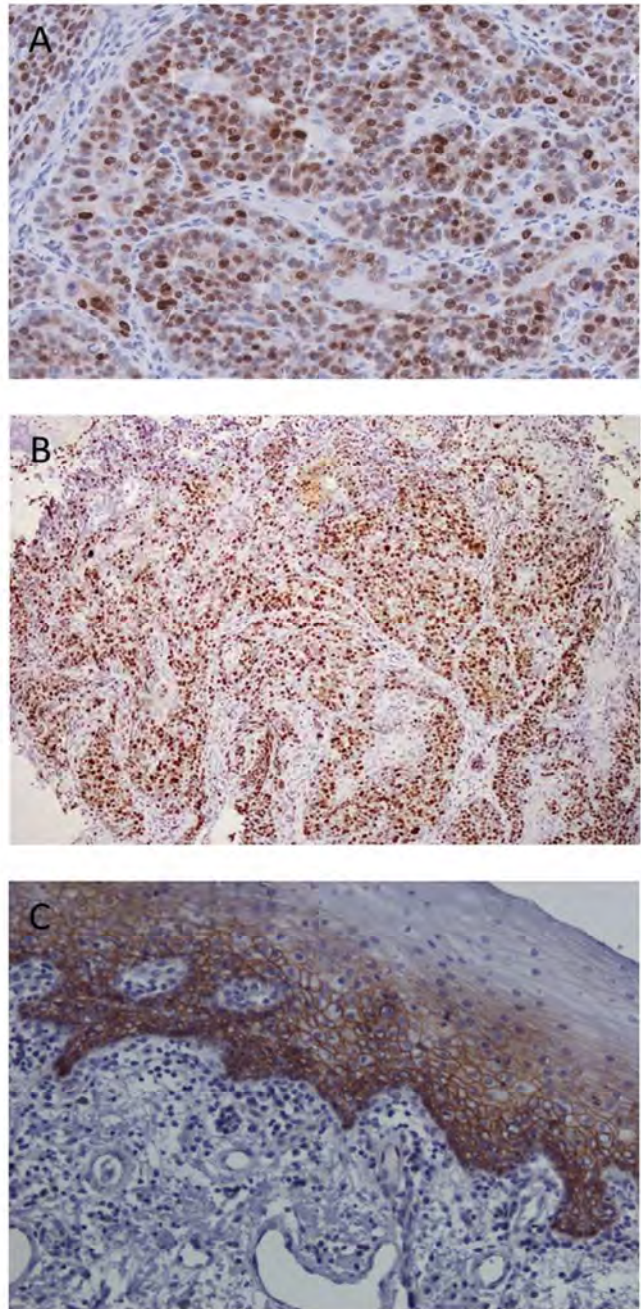


Figura 1. Diagrama esquemático de los signos distintivos del cáncer oral.

señalización pro-apoptótica -p53, BAX, Noxa, Puma, Aip1, caspasas...^{9,11-} y a la activación de la señalización anti-apoptótica. Esta última señalización en COCE fundamentalmente obedece a la alteración de las vías de señalización molecular NF- κ B (un pathway muy relevante en cáncer oral, que regula la señalización de supervivencia celular) y PI3K-PTEN-Akt (entre los componentes de la familia PI3K, en COCE son muy frecuentes las mutaciones en las unidades subcatalíticas de los miembros PI3Ks clase Ia, frecuentemente asociadas con el desarrollo de cáncer)³, a la sobreexpresión de Bcl-2 (marcador anti-apoptótico muy relevante)⁹ y del factor de transcripción STAT3 (activado aguas abajo a través de la señalización EGFR)¹⁵ y la amplificación génica de *FADD* (amplificado frecuentemente junto a otros oncogenes en la banda cromosómica 11q13)¹⁶.

Las células normales experimentan un número limitado de divisiones celulares, debido a que en cada división se produce un acortamiento progresivo de los telómeros cromosómicos, que induce la apoptosis o la entrada de las células en un estado senescente viable no proliferativo¹⁷. La telomerasa es una enzima que agrega nuevos extremos teloméricos a los cromosomas, aumentando el límite replicativo celular. En humanos la telomerasa está activa en fases embrionarias, sin embargo, muchas células cancerígenas se vuelven inmortales mediante la reactivación de esta enzima¹⁷. La *inmortalidad replicativa* (4) de las células cancerígenas en COCEs está regulada por la supresión de la señalización mediada por p53 y de la vía del Rb, que alteran el ciclo celular, probablemente en el contexto de la expresión de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT)¹⁸, una subunidad catalítica de la enzima telomerasa.

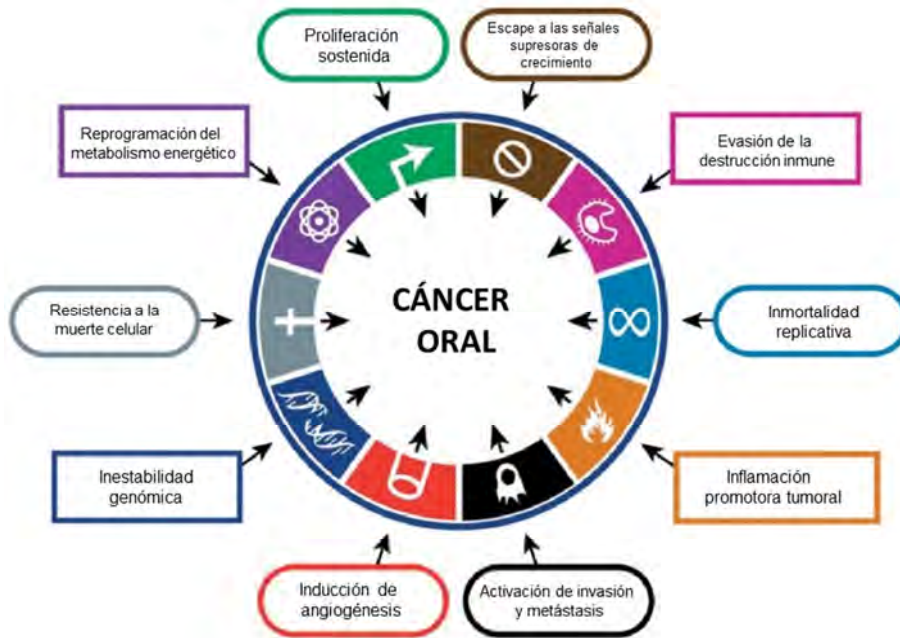


Figura 2.

- A) Expresión de ciclina D1 en el núcleo de células tumorales en COCE.
- B) Expresión de Ki-67 en el núcleo de células tumorales en COCE.
- C) Expresión de β -catenina en la membrana y en el citoplasma de células epiteliales no tumorales adyacentes a COCE.

Todos los tumores sólidos poseen mecanismos de *inducción de angiogénesis (5)*, ya que requieren de vasos sanguíneos que les suministren oxígeno y nutrientes¹⁹. Normalmente, los tumores producen una serie de factores neo-angiogénicos y de crecimiento, que inducen el brote angiogénico de las células endoteliales, y posibilitan el desarrollo de nuevos vasos que alimentan al carcinoma. Existen numerosos inductores de angiogénesis, pero el más destacado es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹⁹. Numerosos estudios han comunicado el valor pronóstico de VEGF en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y un metaanálisis ha corroborado que su sobreexpresión parece estar asociada a una pobre supervivencia de estos pacientes²⁰.

En relación con la fisiopatología de la *invasión y metástasis (6)* en COCE, los tumores metastatizan principalmente a los ganglios linfáticos loco-regionales. No sólo la presencia, sino también el número de ganglios afectados, la proporción en el cuello y la extensión extracapsular son importantes factores pronósticos y predictores de supervivencia. El proceso de diseminación metastásica implica una serie de pasos, incluyendo la degradación de la matriz extracelular como uno de los iniciales²¹. En este sentido, numerosos estudios han tratado de investigar la participación de las proteasas denominadas metaloproteinasas de la matriz (MMPs), implicadas en la degradación de la matriz extracelular. Sin embargo, los tratamientos dirigidos a las MMPs no han tenido mucho éxito en COCE²². El análisis de las alteraciones de los genes asociados al proceso invasivo metastatizante contiene un gran número de genes involucrados en el fenómeno de transición epitelio mesenquimal (EMT)²³. La EMT es un proceso biológico fundamental en las células embrionarias, por el cual estas abandonan un fenotipo epitelial, adquiriendo un fenotipo mesenquimal; esto constituye un proceso muy frecuente en las células cancerígenas, ligado fundamentalmente al aumento de la migración celular, y consecuentemente a la invasión y la metástasis. Numerosos biomarcadores asociados a EMT parecen tener importantes implicaciones en proceso invasivo metastatizante y en el pronóstico de los pacientes con COCE (E-cadherina, β -catenina, cortactin, vimentina, Snail, Twist...) ²⁴⁻²⁷.

El sistema inmune constituye una barrera para el desarrollo de tumores invasivos metastatizantes, y por consiguiente, las células de cáncer oral deben adquirir mecanismos moleculares que les posibiliten la adquisición de un hallmark emergente: *evasión de la destrucción inmune (7)*. En este contexto, PD-L1 es un punto de control inmunitario que actúa como factor co-inhibidor de la respuesta inmune a través de su unión con el receptor PD-1; por tanto, resulta una molécula prometedoras en COCE que está siendo investigada como diana pronóstico-terapéutica, y que está revolucionando la inmunoterapia en cáncer²⁸.

El segundo hallmark emergente es la *reprogramación del metabolismo energético (8)*. Incluso en situaciones con mucho oxígeno, algunas células cancerígenas dependen de la glucólisis y bloquean la entrada al ciclo de Krebs. Esta "glucólisis aeróbica" es denominada efecto Warburg y dota a las células cancerígenas de mayor flexibilidad metabólica²⁹. Se ha comunicado que este fenómeno también ocurre en cáncer de cabeza y cuello, donde se hallaron altos niveles de lactato y transportadores de monocarboxilato, a diferencia de los metabolitos hallados en células normales³⁰. Otro parámetro que está siendo muy investigado en los últimos años es la hipoxia tumoral, que ocurre cuando un tumor o una parte del mismo excede en consumo el oxí-

geno aportado por su suministro sanguíneo. La hipoxia está asociada con la transformación maligna y está considerada además como un marcador de resistencia al tratamiento basado en quimiorradioterapia³¹.

Inestabilidad genómica (9). Esta característica “activadora” acelera la adquisición de los hallmarks precedentes, fundamentalmente incrementando la tasa mutacional en las células³². En la carcinogénesis oral, las mutaciones de TP53 pueden contribuir a la ganancia de inestabilidad genómica³³. Esto es debido a que la inactivación de p53 impide el bloqueo del ciclo celular en células con ADN lesionado que acumularán un mayor número de eventos oncogénicos sumatorios.

Inflamación promotora tumoral (10). Esta característica “activadora” también puede facilitar la adquisición de los hallmarks anteriores, suministrando a los tumores factores de crecimiento y angiogénicos. Además, las células inmunitarias presentes en el microambiente tumoral pueden también liberar especies reactivas de oxígeno altamente mutagénicas que pueden contribuir a la ganancia de inestabilidad genómica. Se ha comunicado que COX-2 -una enzima implicada en la producción de prostaglandinas inflamatorias- se sobreexpresa en el 71% de los cánceres de cabeza y cuello. Además su expresión se asoció con la sobreexpresión de VEGF y con un status N+³⁴.

Bibliografía

- 1 Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell 2000;100:57-70.
- 2 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-74.
- 3 Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 2011;11:9-22.
- 4 Ramos-García P, Gil-Montoya JA, Scully C, Ayén A, González-Ruiz L, Navarro-Triviño FJ, et al. An update on the implications of cyclin D1 in oral carcinogenesis. Oral Dis 2017;23:897-912.
- 5 Ramos-García P, Gonzalez-Moles MA, Gonzalez-Ruiz L, Ruiz-Avila I, Ayen A, Gil-Montoya JA. Prognostic and clinicopathological significance of cyclin D1 expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 2018;83:96-106.
- 6 Martínez-Useros J, García-Foncillas J. The challenge of blocking a wider family members of EGFR against head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol 2015;51:423-30.
- 7 Murugan AK, Munirajan AK, Tsuchida N. Ras oncogenes in oral cancer: The past 20 years. Oral Oncol 2012;48:383-92.
- 8 Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. Nature 1992;358:15-6.
- 9 Bascones-Martínez A, Rodríguez-Gutierrez C, Rodríguez-Gómez E, Gil-Montoya J-A, Gómez-Font R, González-Moles M-Á. Evaluation of p53, caspase-3, Bcl-2, and Ki-67 markers in oral squamous cell carcinoma and premalignant epithelium in a sample from Alava Province (Spain). Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2013;18:e846-50.

- 10 Gonzalez-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Esteban F, Bascones-Martinez A. Differences in the expression of p53 protein in oral lichen planus based on the use of monoclonal antibodies DO7 and pAb 240. *Oral Oncol* 2008;44:496–503.
- 11 Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* 2009;9:749–58.
- 12 Tabatabaeifar S, Kruse TA, Thomassen M, Larsen MJ, Sørensen JA. Use of next generation sequencing in head and neck squamous cell carcinomas: A review. *Oral Oncol* 2014;50:1035–40.
- 13 González-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Esteban F, Delgado-Rodriguez M, Bascones-Martinez A. Prognostic significance of p21WAF1/CIP1, p16INK4a and CD44s in tongue cancer. *Oncol Rep* 2007;18:389–96.
- 14 Bascones-Martínez A, López-Durán M, Cano-Sánchez J, Sánchez-Verde L, Díez-Rodríguez A, Aguirre-Echebarría P, et al. Differences in the expression of five senescence markers in oral cancer, oral leukoplakia and control samples in humans. *Oncol Lett* 2012;3:1319–25.
- 15 Geiger JL, Grandis JR, Bauman JE. The STAT3 pathway as a therapeutic target in head and neck cancer: Barriers and innovations. *Oral Oncol* 2016;56:84–92.
- 16 Ramos-García P, Ruiz-Ávila I, Gil-Montoya JA, Ayén Á, González-Ruiz L, Navarro-Triviño FJ, et al. Relevance of chromosomal band 11q13 in oral carcinogenesis: An update of current knowledge. *Oral Oncol* 2017;72:7–16.
- 17 Kim NW, Prowse KR, Harley CB, West MD, C Ho PL, Coviello GM, et al. Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer. *Science* (80-) 1994;266:2011–5.
- 18 Smeets SJ, Van Der Plas M, Schaaij-Visser TBM, Van Veen EAM, Van Meerloo J, Braakhuis BJM, et al. Immortalization of oral keratinocytes by functional inactivation of the p53 and pRb pathways. *Int J Cancer* 2011;128:1596–605.
- 19 Angiogenesis T. Tumor Angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358:2039–49.
- 20 Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JPA. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2005;11:1434–40.
- 21 Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer* 2004;4:448–56.
- 22 Rosenthal EL, Matrisian LM. Matrix metalloproteases in head and neck cancer. *Head Neck* 2006;28:639–48.
- 23 Thiery JP. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2:442–54.
- 24 Smith A, Teknos TN, Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49..
- 25 González-Moles MA, Bravo M, Ruiz-Avila I, Gil-Montoya JA, Acebal F, Esteban F. E-cadherin in non-tumor epithelium adjacent to oral cancer as risk marker for the development of multiple tumors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:157–63.
- 26 González-moles MA, Ruiz-ávila I, Gil-montoya JA, Plaza-campillo J, Scully C. β -Catenin in oral cancer : An update on current knowledge. *Oral Oncol* 2014;50:818–24.

- 27 Ramos-García P, González-Moles MÁ, González-Ruiz L, Ayén Á, Ruiz-Ávila I, Navarro-Triviño FJ, et al. An update of knowledge on cortactin as a metastatic driver and potential therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 2018:[In Press].
- 28 Lenouvel D, Gonzalez-Moles MA, Talbaoui A, Ramos-Garcia P, Gonzalez-Ruiz L, Ruiz-Avila I, et al. An update of knowledge on PD-L1 in oral cancer: physiologic, prognostic and therapeutic perspectives 2018:[In Preparation].
- 29 Obre E, Rossignol R. Emerging concepts in bioenergetics and cancer research: Metabolic flexibility, coupling, symbiosis, switch, oxidative tumors, metabolic remodeling, signaling and bioenergetic therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;59:167–81.
- 30 Tripathi P, Kamarajan P, Somashekar BS, MacKinnon N, Chinnaiyan AM, Kapila YL, et al. Delineating metabolic signatures of head and neck squamous cell carcinoma: phospholipase A2, a potential therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44:1852–61.
- 31 Suh Y-E, Lawler K, Henley-Smith R, Pike L, Leek R, Barrington S, et al. Association between hypoxic volume and underlying hypoxia-induced gene expression in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2017;116:1057–64.
- 32 Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998;396:643–9.
- 33 Shin DM, Charuruks N, Lippman SM, Lee JJ, Ro JY, Hong WK, et al. P53 Protein Accumulation and Genomic Instability in Head and Neck Multistep Tumorigenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:603–9.
- 34 Gallo O, Masini E, Bianchi B, Bruschini L, Paglierani M, Franchi A. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 pathway and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:708–14.

CAPÍTULO 4

El tabaco como factor etiopatogénico del cáncer oral

Daniel Pérez López

Alumno del Programa de Doctorado en Ciencias Odontológicas, Universidad de Santiago de Compostela, España

Blanca Cabezas Hernandez

Profesor Asociado Universidad de Oviedo

Miguel Angel López Andrade

Formación Continuada. Consejo General Dentistas

Objetivos

- Describir los mecanismos etiopatogénicos del tabaco como factor de riesgo de cáncer oral.
- Conocer las distintas modalidades de consumo tabáquico y su implicación en el desarrollo de esta patología.

Ideas más relevantes

1. El consumo de tabaco es uno de los principales factores de riesgo modificables de cáncer oral. Su asociación con alcohol supone un efecto multiplicador sobre este riesgo.
2. Todas las formas de tabaco, con o sin humo, son carcinogénicas. Su uso genera numerosas sustancias químicas y radicales libres con alto poder mutagénico.
3. El tabaquismo pasivo supone un factor de riesgo de cáncer oral para los no fumadores.

Resumen

El cáncer oral es una enfermedad multifactorial que implica factores genéticos, ambientales, conductuales e infecciosos. Se origina a partir de un cúmulo de mutaciones en el ADN, las cuales pueden ser espontáneas y/o secundarias a la exposición a determinados agentes mutágenos o carcinógenos. En nuestro entorno, el tabaco y el alcohol son los principales factores de riesgo modificables de esta patología, siendo responsables del 75% de los cánceres de cabeza y cuello. Todas las formas de tabaco, con o sin humo, son carcinogénicas. Su consumo genera numerosas sustancias químicas y radicales libres con alto poder mutagénico. La asociación de tabaco y alcohol supone un efecto multiplicador sobre el riesgo de padecer cáncer oral. El tabaquismo pasivo conlleva también un incremento de este riesgo. Se necesitan más estudios para determinar los efectos sobre la salud oral a largo plazo de los cigarrillos electrónicos.

El tabaco como factor etiopatogénico del cáncer oral

La carcinogénesis del cáncer oral implica una mutación del ADN, que puede ser espontánea o secundaria a diversos agentes mutágenos o carcinógenos. El origen de estas mutaciones es multifactorial e involucra factores relacionados con la genética, el medio ambiente y el estilo de vida, así como virus y otros agentes infecciosos, los cuales pueden actuar de forma independiente o sinérgica^{1,2}.

Actualmente, la mayor parte de casos de cáncer oral se vincula con determinados hábitos conductuales. En nuestro entorno, el tabaco y el alcohol son los principales agentes de riesgo de esta patología. De hecho, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer/Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (IARC y WCRF/AICR, de sus siglas en inglés, respectivamente) han considerado estos dos hábitos como factores de riesgo suficientemente evidenciados de cáncer oral, así como de cáncer amigdalino y faríngeo. Tanto es así que 3 de cada 4 tumores malignos de cabeza y cuello (75%) se atribuyen al empleo de estas sustancias (Figura 1)³.

El tabaco contiene unos 60 agentes carcinógenos, entre los que destacan las nitrosaminas específicas del producto manufacturado (NNN, NNK, NAT y NAB), los hidrocarburos aromáticos policíclicos (bencenos y aminas aromáticas) y los metales pesados. Asimismo la formación de radicales libres genera alteraciones en diversas enzimas oxidativas (GST, GR, SOD, GPX y catalasa), lo cual también se ha implicado en la carcinogénesis del cáncer oral (Figura 2). Además, también habría que considerar el efecto térmico provocado por la combustión del tabaco fumado, especialmente en algunas zonas geográficas en las que se practica el hábito de fumar invertido, asociado a una incidencia elevada de cáncer en el paladar duro³.

Por otra parte, tanto el alcohol como el tabaco actúan como factores de riesgo de lesiones potencialmente malignas, como la leucoplasia o la eritroplasia. En concreto, esta última presenta una tasa de malignización muy elevada, puesto que entre el 75 y el 90% de los casos son diagnosticados histológicamente como displasias severas, carcinomas *in situ* o carcinomas invasores⁴⁻⁶.



Figura 1. El cáncer oral se vincula principalmente con factores relacionados con el estilo de vida (modificada de Dental Update [ISSN 0305-5000], con permiso de George Warman Publications [UK] Ltd).

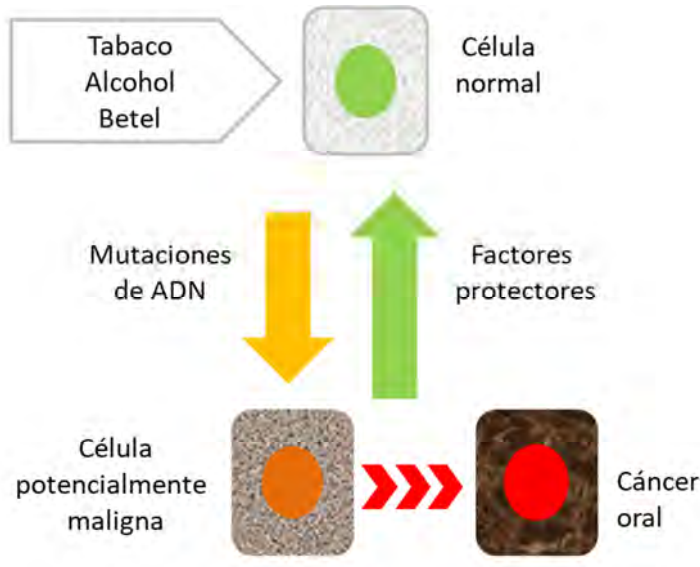


Figura 2. Proceso de carcinogénesis desencadenado por la exposición a determinados factores de riesgo (modificada de Dental Update [ISSN 0305-5000], con permiso de George Warman Publications [UK] Ltd).

Todas las formas de tabaco, con o sin humo, son carcinogénicas, si bien describiremos los riesgos particulares de cada una de ellas^{3,4}.

Cigarrillos

La IARC considera el hábito de fumar tabaco como agente causal de los cánceres de boca, amígdala, faringe y nasofaringe. De hecho, las personas fumadoras presentan un riesgo 3 y 7 veces mayor de cáncer oral y faríngeo, respectivamente, que aquellas que nunca han fumado. Asimismo, existe una relación dosis y tiempo dependiente, en la que un mayor número de cigarrillos fumados durante periodos de tiempo más largos implican un incremento en el riesgo de padecer cáncer oral. Por otra parte, el contenido de alquitrán también se relaciona con el poder carcinogénico del tabaco. De este modo, los cigarrillos que contienen niveles elevados de esta sustancia (>22 mg) suponen un riesgo 16,4 veces mayor de cáncer oral, frente a la mitad de riesgo que conllevan aquellos de bajo contenido (<22 mg).

Es importante destacar que el cese del hábito tabáquico determina una disminución del riesgo de cáncer oral del 35% después de un periodo de 1 a 4 años, mientras que después de 20 años el riesgo se vuelve similar al de una persona nunca fumadora. Respecto al cáncer de orofaringe/hipofaringe, el riesgo disminuye a la mitad después de 5 a 9 años sin fumar y prácticamente en su totalidad tras un periodo de 20 años.

El porcentaje de fumadores diarios en España ha ido disminuyendo progresivamente hasta alcanzar el 22% actual en la población de 15 o más años. Asimismo, su prevalencia ha descendido lentamente hasta el 18% entre los jóvenes de 15 a 24 años. Sin embargo, el tabaco de liar está aumentando su popularidad, ya sea por un tema económico o por la falsa creencia de que es más saludable que el producto manufacturado, si bien en realidad contiene un mayor número de agentes carcinógenos.

Cigarrillos de sabores y cigarrillos de clavo de olor

Los cigarrillos de sabores o *bidis* proceden de India y otros países del sudeste asiático. Se componen de tabaco no procesado y son enrollados a mano en una hoja de *tendu* o *temburi* (plantas nativas de Asia). Están disponibles en sabores similares a dulces, como chocolate, fresa, regaliz y naranja.

A su vez, los cigarrillos de clavo de olor o *kreteks* se fabrican en Indonesia y están compuestos de una mezcla de tabaco, clavillo molido, aceite de clavillo y otros aditivos.

Ambos productos contienen mayores concentraciones de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono que los cigarrillos convencionales, por lo que como mínimo presentan los mismos efectos adversos que estos. Se estima que el riesgo de cáncer oral es 3 veces mayor en los fumadores de cigarrillos de sabores en comparación con los que nunca los han consumido.

Puros y pipas

Las personas que únicamente han fumado puros o pipas, en lugar de cigarrillos, presentan 3,5 y 4 veces más riesgo de padecer cáncer oral, faríngeo y laríngeo, respectivamente, que los no fumadores. Además, los usuarios de pipa o aquellos que mantienen el cigarrillo en contacto con sus labios durante periodos más largos de tiempo son más propensos a padecer cáncer labial.

Pipas de agua

Se trata de un hábito procedente del litoral mediterráneo oriental y que actualmente se encuentra extendido mundialmente. Su uso va en aumento, sobre todo entre los más jóvenes⁷.

Las pipas de agua emplean tabaco saborizado con miel, menta, licor, melaza o fruta. Esta mezcla es calentada indirectamente mediante carbón vegetal y el humo resultante es inhalado a través de una manguera larga tras pasar por agua u otros líquidos que actúan a modo de sistema de filtrado.

El aerosol inhalado es una mezcla de humo de tabaco y de aquel procedente de la combustión del carbón vegetal, por lo que los usuarios de este tipo de prácticas están expuestos a muchas de las sustancias tóxicas y carcinogénicas de los cigarrillos convencionales. De hecho, durante una sesión con pipa de agua, tanto el humo inhalado como los niveles de alquitrán y monóxido de carbono generados multiplican los valores de aquellos producidos por un cigarrillo.

A pesar de que en muchos casos se publicita como una práctica más saludable, el uso de pipas de agua también se ha asociado a la aparición de lesiones potencialmente malignas y cáncer oral, suponiendo como mínimo un riesgo similar al de los cigarrillos convencionales.

Cigarrillos electrónicos

Son dispositivos que emplean una fuente de calor eléctrica para vaporizar un líquido compuesto por una mezcla de propilenglicol y/o glicerina vegetal, saborizantes y, con frecuencia, nicotina en diferentes concentraciones. Su uso está aumentando tanto en jóvenes como en adultos. Aunque la evidencia científica no es concluyente, su empleo a edades tempranas parece estar relacionado con el consumo futuro de tabaco en forma de cigarrillos o pipas de agua. A edades más avanzadas, los cigarrillos electrónicos son utilizados principalmente como medida de cese del hábito tabáquico, si bien no existen estudios suficientes que avalen esta práctica; de hecho, algunas investigaciones han demostrado un efecto contraproducente.

La toxicidad de los cigarrillos electrónicos está determinada por el tipo de dispositivo y fuente de calor, el grado de potencia, el contenido del líquido y la propia experiencia del usuario. Tanto es así que el aumento del tiempo de calada o del voltaje triplicaría o cuadruplicaría, respectivamente, los niveles de nicotina emitida. Por otra parte, el vapor generado contiene diversas sustancias carcinogénicas como formaldehídos, acetaldehídos, acroleínas y diversos metales pesados.

Actualmente, se necesitan más estudios para determinar con exactitud los efectos nocivos tanto a nivel oral como sistémico del uso prolongado de estos dispositivos, si bien la evidencia científica existente sugiere un efecto perjudicial para la salud a largo plazo.

Tabaquismo pasivo

La inhalación pasiva de humo aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón, enfermedades respiratorias y muerte súbita infantil. Asimismo, es un factor de riesgo de infecciones respiratorias de vías bajas, asma y enfermedades sibilantes, meningitis y patologías del oído medio. De igual manera, fumar durante el embarazo incrementa el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, anomalías fetales e incluso la muerte del feto.

Por otro lado, las personas expuestas de modo pasivo al humo del tabaco, ya sea en sus casas o lugares de trabajo, presentan un ligero aumento del riesgo de desarrollar cáncer oral u orofaríngeo. De hecho, se considera que el tabaquismo pasivo ocasional en personas que nunca han fumado supone un incremento del riesgo del 87%, mientras que la misma situación mantenida durante 15 años lo duplicaría. Especial mención merece la inhalación pasiva del humo resultante de las pipas de agua, el cual consiste en una mezcla del humo procedente del tabaco y de la combustión del carbón vegetal, lo que supone un riesgo destacado para los no fumadores. En relación a los cigarrillos electrónicos, aunque la cantidad de sustancias tóxicas emitidas por estos al medio ambiente parece ser inferior a la de los cigarrillos convencionales, se necesitan más estudios para determinar los efectos nocivos para la salud derivados de su inhalación pasiva.

Tabaco sin humo

En este apartado se incluyen el tabaco de mascar, el *snuff* o rapé seco (tabaco para aspirar) y el *snus* o rapé húmedo, un tipo de tabaco no fumado que se deposita debajo del labio superior o inferior. Este grupo de productos están elaborados a partir de una mezcla de tabaco, azúcar, hidróxido de calcio y saborizantes. Su uso se localiza mayormente en el sur y sudeste asiático, Oriente Medio y este de África. En Europa, a excepción de Suecia, su empleo se extiende principalmente entre las minorías étnicas.

La IARC considera que el tabaco sin humo es una de las causas evidenciadas de cáncer oral, aunque existen diferencias geográficas relacionadas con el tipo de tabaco consumido en cada región. Así, el riesgo se ve aumentado en 5 y 7 veces en India y otros países asiáticos y en Sudán, respectivamente, mientras que los usuarios de estas prácticas en Estados Unidos y Canadá presentan un riesgo simplemente 2 veces mayor. En los países nórdicos, en los que el tabaco aspirado es más popular, este incremento de riesgo no es tan evidente. De igual forma que en otros tipos de tabaco, el tabaco sin humo presenta una relación tiempo, frecuencia y dosis dependiente con el riesgo de padecer cáncer oral.

Cabe destacar el uso combinado del tabaco de mascar con la nuez de areca y la hoja de betel, lo que se conoce como *paan* o *quid* de betel. Su uso es mayoritario en el sur y sudeste asiático, así como en las islas del Pacífico. El hábito de mascar betel incrementa el riesgo de cáncer oral de 2,5 a 3,5 veces, mientras que la incorporación de tabaco duplica este riesgo y aumenta además la probabilidad de padecer cáncer amigdalino y faríngeo. Aparte de las nitrosaminas específicas del tabaco, la arecolina de la nuez de areca y los radicales reactivos de oxígeno procedentes del hidróxido de calcio a veces presente, desempeñan también un papel mutagénico⁸⁻¹⁰.

Tabaco + alcohol

Esta combinación de hábitos supone el mayor riesgo de desarrollar un tumor maligno de cabeza y cuello. Aunque ambos son considerados factores de riesgo independientes de cáncer oral, su coexistencia multiplica el efecto carcinogénico resultante. El tabaco aumenta la carga de acetaldehído producido en el metabolismo del alcohol, mientras que el alcohol acentúa la activación de los pro-carcinógenos presentes en el tabaco, así como la permeabilidad epitelial.

De esta manera, un gran fumador o un bebedor empedernido presentan hasta 20 y 7 veces más riesgo de padecer cáncer oral que aquellas personas no fumadoras o bebedoras, respectivamente, mientras que si ambos hábitos son concomitantes el riesgo se incrementa de 40 a 50 veces. El tabaco sin humo añadido al consumo de alcohol también potencia el riesgo de cáncer oral.

Conclusiones

El consumo de tabaco, en todas sus variantes, es uno de los factores de riesgo modificables de cáncer oral más relevantes en nuestro entorno. Aunque existe una tendencia decreciente en el consumo diario de cigarrillos manufacturados, este hábito afecta todavía al 22% de la población española. Por otra parte, el tabaco de liar y las pipas de agua están aumentando su popularidad, sobre todo entre los más jóvenes, debido a la falsa identificación de estos hábitos como prácticas más saludables. Por todo ello, se necesitan nuevas estrategias de prevención dirigidas a las distintas modalidades de consumo, así como protocolos de actuación para el cese del hábito tabáquico, en los que el odontólogo puede desempeñar un papel muy importante.

Bibliografía

1. Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent Update*. 2015; 42(3): 250-260.
2. Warnakulasuriya S, Scully C. Comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 2. Main risk factors and epidemiology. *Dent Update*. 2010; 37(10): 710-712.
3. Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 3: Risk Factors (Traditional: Tobacco). *Dent Update*. 2015; 42(5): 476-483.
4. Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 4: Risk Factors (Traditional: Alcohol, Betel and Others). *Dent Update*. 2015; 42(7): 644-654.
5. Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 5: Risk Factors (Other). *Dent Update*. 2015; 42(8): 766-778.
6. Kalavrezos N, Scully C. Mouth Cancer for Clinicians Part 6: Potentially Malignant Disorders. *Dent Update*. 2015; 42(9): 866-877.
7. Ramôa CP, Eissenberg T, Sahingur SE. Increasing popularity of waterpipe tobacco smoking and electronic cigarette use: Implications for oral healthcare. *J Periodontol Res*. 2017; 52(5): 813-823.
8. Alsanosy RM. Smokeless tobacco (shammah) in Saudi Arabia: a review of its pattern of use, prevalence, and potential role in oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(16): 6477-6483.
9. Zil-A-Rubab, Baig S, Siddiqui A, Nayeem A, Salman M, Qidwai MA, et al. Human papilloma virus—role in precancerous and cancerous oral lesions of tobacco chewers. *J Pak Med Assoc*. 2013; 63(10): 1295-1298.
10. Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15(5): 252-263.

CAPÍTULO 5

Cesación del hábito tabáquico. Papel del odontólogo

Luis Monteiro

Instituto Universitário Superior de Ciências da Saúde Norte, CESPU,
Paredes, Portugal

Saman Warnakulasuriya

King's College London and WHO Collaborating Centre for Oral
Cancer,
London, United Kingdom

Objetivos

- Informar a los profesionales de la salud oral sobre el tratamiento del tabaquismo.
- Describir las principales estrategias y protocolos dirigidos al cese del hábito tabáquico.
- Explicar las diversas terapias de reemplazo de nicotina, así como los fármacos de primera y segunda línea, empleados con esta finalidad.

Ideas relevantes

1. El tabaquismo supone un riesgo importante para la salud, tanto a nivel oral como sistémico.
2. Las “3 As” o las “5 As” son estrategias reconocidas internacionalmente para el abandono del hábito tabáquico. Se basan en preguntar, advertir al paciente sobre los beneficios para la salud de dejar de fumar y actuar en función de su respuesta.
3. Todas las modalidades de terapia sustitutiva con nicotina (TSN) resultan beneficiosas para el cese del hábito tabáquico a largo plazo, duplicando las tasas de éxito. La TSN puede aplicarse en forma de pastillas, aerosoles orales o nasales, parches transdérmicos o inhaladores.

Resumen

El tabaquismo constituye un riesgo importante para la salud. En este sentido, los odontólogos pueden desempeñar un papel importante en el abandono del hábito tabáquico en sus pacientes mediante la implementación del consejo sanitario y la retroalimentación positiva en relación a la modalidad de cese seleccionada. Algunos protocolos, como las “3 As” o las “5 As”, permiten ser aplicados con este objetivo e incluyen: averiguar si la persona fuma, aconsejar el abandono del tabaco, ayudar al paciente a dejar de fumar y acordar visitas de seguimiento.

Por otra parte, todas las opciones de terapia sustitutiva con nicotina resultan beneficiosas para el cese del consumo de tabaco, ya sea en forma de pastillas, aerosoles orales o nasales, parches transdérmicos o inhaladores.

A nivel farmacológico, la vareniclina, el bupropión, la clonidina y la nortriptilina son algunos de los fármacos más empleados.

En este capítulo, revisaremos los protocolos y la medicación relacionada con el cese del hábito tabáquico, especialmente en el ámbito odontológico.

Cesación del hábito tabáquico. Papel del odontólogo

1. Introducción

Históricamente, el hábito de fumar era considerado una norma social, así como una práctica glamurosa. Poca atención se prestaba al poder adictivo del tabaco. De hecho, el concepto de adicción física y, sobre todo, psicológica, en relación a su consumo, es relativamente reciente. En los últimos 20 años, el papel de la nicotina en el comportamiento de los fumadores ha sido ampliamente reconocido¹.

El tabaquismo constituye una situación de riesgo para la salud oral que responde de manera positiva tanto a terapias conductuales como farmacológicas. Mientras que el consumo de cigarrillos manufacturados supone la forma más común y peligrosa de uso de tabaco en el mundo occidental, existen otras modalidades de consumo, como el *bidi* en India, fumar de manera inversa en algunas poblaciones rurales, las pipas de agua, el *snuff* y el tabaco para mascar². Asimismo, los cigarrillos electrónicos están aumentando su popularidad, sobre todo entre los más jóvenes. El tabaco sin combustión también se está adentrando en el mercado occidental.

La nicotina y otros productos químicos consumidos por los fumadores (benzopirenos y nitrosaminas) suponen una gran amenaza para la salud³. Tanto es así que el tabaco fumado contiene cerca de 60 carcinógenos, de los cuales 16 presentan un efecto carcinogénico en humanos⁴.

En Europa, el 29% de las personas se identifican como fumadoras. Respecto a sus efectos sobre la salud, el consumo de tabaco está directamente relacionado con 650.000 fallecimientos al año en el continente europeo, aproximadamente el 14% de todas las defunciones. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud en España muestran que el 30% de las personas adultas fuman, lo que supone un total de 11,5 millones de individuos. En relación a la distribución por sexo, el porcentaje de sujetos fumadores es el doble en hombres que en mujeres. Respecto a la edad, los españoles que más fuman son los adultos entre los 24 y 34 años. En cambio, a partir de los 65, el número de fumadores disminuye notablemente. Teniendo en cuenta estos datos, cabe destacar que 60.000 españoles pierden su vida cada año a consecuencia del tabaco. De hecho, el 50% de los fumadores fallece prematuramente, con una esperanza de vida 14 años menor que la media. Esto se debe a la multitud de enfermedades causadas por el tabaco: patología respiratoria, problemas cardiovasculares, enfermedad renal y trastornos neurológicos, además de ser considerado un factor de riesgo importante de diversos tipos de cáncer.

El consumo de tabaco también implica un gran número de consecuencias para la salud oral⁵. Tanto es así que el tabaco es el principal factor de riesgo de cáncer en esta región anatómica, siendo responsable de 9 de cada 10 casos de esta enfermedad. En España, se producen 7.000 nuevos casos de cáncer oral al año y 1.500 per-

sonas fallecen a causa de esta patología. Del mismo modo, la relación entre el consumo de tabaco y la enfermedad periodontal ha sido demostrada científicamente⁶. El tabaco produce además trastornos olfativos y gustativos, alteraciones en la saliva, predispone a infecciones, produce retrasos en la curación de heridas, empeora el pronóstico quirúrgico, provoca tinciones dentarias y aumenta el riesgo de halitosis⁷.

Los fumadores son conscientes de los efectos nocivos del tabaco, pero subestiman su riesgo personal. Actualmente, a pesar de que las secuelas del tabaquismo son mucho más conocidas, los fumadores prefieren ignorar sus consecuencias. Para un gran número de consumidores, la situación es complicada por la elevada dependencia a la nicotina y las múltiples barreras para el cese del hábito. Por consiguiente, el tratamiento de esta dependencia tiene el potencial de salvar millones de vidas.

El consumo de cigarrillos es una manifestación de la dependencia nicotínica, tanto a nivel físico como psicológico. Es por ello que los adictos a esta sustancia fuman para mitigar el aburrimiento y como si de una práctica habitual se tratase (adicción psicológica). De la misma manera, los fumadores regulan la intensidad y profundidad de la calada que efectúan con el cigarrillo, estimando la dosis de nicotina adecuada en función de la necesidad física percibida. Por último, al tratarse de una adicción multifactorial, se deben tener en cuenta los factores sociales, económicos, personales y políticos que afectan a este grupo de personas.

2. El papel de los odontólogos

Los profesionales de la salud oral desempeñan una función importante en el proceso de abandono del hábito tabáquico. Algunos estudios estadounidenses han demostrado que cuando el dentista interviene en este proceso, las tasas de éxito aumentan. Asimismo, un programa de demostración desarrollado por investigadores del King's College en Londres concluyó que las actividades de cese realizadas por el equipo dental podían conseguir el abandono del hábito tabáquico en el 13% de los pacientes durante un periodo de seguimiento de 9 meses⁸.

Omaña-Cepeda y otros⁹, en su artículo de revisión "Efectividad de la intervención del odontólogo en el cese del hábito tabáquico", muestran la importancia de la participación del dentista en este proceso. Junto con los sustitutos de nicotina, la hipnosis y los tratamientos antidepresivos, la intervención odontológica es uno de los métodos más exitosos para ayudar a las personas fumadoras a dejar de fumar. Los autores destacan que cuanto mayor es el conocimiento del paciente sobre la evolución de su salud oral, detectando, por ejemplo, la aparición de discoloraciones dentarias derivadas del consumo de tabaco, mayor es la conciencia sobre las consecuencias orales de este hábito.

Los efectos adversos del tabaco son numerosos. Sin embargo, con frecuencia, los fumadores no creen que algo malo les vaya a suceder. Esto reduce la motivación para abandonar el hábito y aumenta la aparición de recaídas. Como odontólogos, tenemos acceso a un área corporal afectada de forma activa y fácilmente visible. Hoy en día, el valor social de una sonrisa saludable y estética es muy elevado. Su conse-

cución o posible pérdida puede suponer un factor importante para conseguir el éxito del tratamiento.

Los odontólogos representan un papel fundamental a la hora de aplicar el consejo sanitario en pacientes fumadores. Los miembros del equipo dental mantendrán una actitud empática y de apoyo durante el periodo de abandono, ofreciendo consejo y retroalimentación positiva en relación a la modalidad de cese elegida. Para alcanzar este objetivo, es necesario incorporar módulos educativos específicos a los programas europeos de formación en Odontología. En el año 2010, se publicó un documento de consenso europeo en el que se propusieron unas directrices para mejorar las competencias de los profesionales de la salud en este ámbito¹⁰.

3. Tratamiento del tabaquismo

El tabaco causa dependencia por la nicotina, un ingrediente natural presente en las hojas de tabaco. A través de la mucosa oral o los pulmones, la nicotina alcanza el cerebro y provoca la liberación de neurotransmisores, como la dopamina. Estos producen en el sujeto una sensación de alerta y concentración, al mismo tiempo que modulan su humor. El placer del uso continuado de nicotina es superado por las dificultades para abandonar el hábito. De hecho, los síntomas de abstinencia (Tabla 1) se consideran una de las principales razones para el mantenimiento del hábito o su recidiva. Estos síntomas comienzan durante la primera hora después de haber fumado el último cigarrillo, lo que a mayores coincide con las dos horas de vida media terminal de la nicotina. Como consecuencia, los fumadores participan a menudo en diferentes actividades para mantener un nivel constante de nicotina disponible en su cerebro.

Tabla 1. Síntomas de abstinencia a la nicotina

Irritabilidad y agresividad
Depresión
Sensación de inquietud y nerviosismo
Dificultad para concentrarse
Aumento de apetito o de peso
Confusión, aturdimiento
Despertares nocturnos
Estreñimiento
Úlceras orales
Necesidad de fumar

En los países desarrollados, aproximadamente el 30-40% de los fumadores intentan dejar de fumar en algún momento. Sin embargo, sin una asistencia adecuada, solo el 2-3% de los fumadores consiguen abstenerse durante un periodo de al menos un año.

Es importante mencionar que los distintos países presentan diferentes protocolos para implementar el cese del hábito tabáquico, los cuales se basan en el Artículo 14 del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en el año 2003.

3.1. Protocolo de las “5 As”

La estrategia de las “5 As” es un protocolo de intervención breve aceptado internacionalmente para la cesación del hábito tabáquico. En relación al consejo sanitario, este presentará una duración de aproximadamente 3 minutos, durante los que no será necesario detallar las particularidades del proceso de cese. El protocolo puede resumirse en los siguientes apartados:

- Averiguar si la persona fuma y documentar el hábito tabáquico
- Aconsejar sobre el beneficio de dejar de fumar de un modo personalizado y apropiado
- Valorar la motivación para hacer un intento de abandono (utilizar el modelo de etapas de cambio)
- Ayudar al paciente a dejar de fumar
- Programar visitas de seguimiento en colaboración con las Unidades Especializadas de Tabaquismo

Aunque el conocimiento de las distintas modalidades de tratamiento puede resultar útil, los servicios especializados se encargarán de abordar de manera adecuada las necesidades específicas o problemas potenciales de cada individuo. De hecho, la actuación de estos servicios en intervenciones más extensas en pacientes con desórdenes potencialmente malignos de la mucosa oral resultan en mayores tasas de éxito¹¹. De la misma manera, se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual en combinación con el tratamiento farmacológico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello produce una disminución significativa del hábito tabáquico (47%) en comparación con el grupo control (31%; $P < .05$)¹².

3.2. Protocolo de las “3 As”

Esta estrategia puede ser una buena alternativa para aquellos profesionales que disponen de poco tiempo en sus consultas. Se puede realizar en menos de un minuto y se estructura de la siguiente manera:

- Averiguar si la persona fuma y documentar el hábito tabáquico
- Aconsejar sobre los beneficios de dejar de fumar
- Actuar en función de la respuesta del paciente

En relación a los protocolos anteriores, es importante destacar que no existe suficiente evidencia para demostrar que la intervención de las “5 As” sea más eficaz que la intervención de las “3 As”, lo que significa que ambas alternativas son viables. Teniendo en cuenta la saturación del sistema sanitario, podríamos considerar el enfoque de las “3 As” como una intervención breve completamente aceptable en nuestro entorno.

4. El proceso de abandono centrado en el paciente

Es importante mantener al paciente como el centro de cualquier intento de abandono. Por lo tanto, debemos asegurarnos de que el profesional mantiene su enfoque direccionado hacia las respuestas del paciente. Por ejemplo, si este fuma y no desea parar ahora, el profesional sanitario debe seguir siendo imparcial. Esto permite que el paciente planifique sus acciones. Si el paciente es positivo en su respuesta, recomendamos que se continúe con el enfoque de las “3 As”.

La actuación del profesional está relacionada directamente con el éxito del tratamiento. En consecuencia, los profesionales sanitarios deben actuar de manera apropiada cuando hablen sobre dejar de fumar con un individuo adicto. En última instancia, la persona puede tomar la decisión de ponerse en contacto con las Unidades Especializadas de Tabaquismo. De hecho, se ha demostrado que la autorreferencia está vinculada a un mayor éxito en la cesación¹³.

5. Terapia de reemplazo con nicotina

Todas las formas de terapia de reemplazo con nicotina (TSN) han demostrado ser beneficiosas en el cese del hábito tabáquico a largo plazo, duplicando prácticamente las tasas de éxito. Puede aplicarse en forma de pastillas, aerosoles orales o nasales, parches transdérmicos o inhaladores (Tabla 2). Por otra parte, se trata de un componente frecuente en las terapias de abandono porque reduce los efectos psicológicos del cese mediante la aportación de nicotina para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia¹³.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de las distintas modalidades de cese del hábito tabáquico

Producto	Ventajas	Desventajas
Inhalador	<p>Alivia la adicción psicológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más efectivo que los chicles de nicotina • Absorción rápida de nicotina 	<p>Refuerza la adicción psicológica al tabaco</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relativamente costoso • Poco discreto • Puede irritar la boca y la garganta • No puede ser usado antes de comer o beber porque su eficacia disminuye
Aerosol oral	<p>Dosis flexible</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más efectivo que los chicles de nicotina • Absorción rápida de nicotina 	<p>El sabor no es del todo agradable</p> <ul style="list-style-type: none"> • El aerosol debe mantenerse en la boca, lo que dificulta el habla mientras se usa • Puede irritar la boca y la garganta • No puede ser usado antes de comer o beber porque su eficacia disminuye
Chicle	<p>La dosificación es más flexible que con los parches adhesivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • La acción de masticar puede ser un factor de distracción para el deseo intenso de fumar • Discreto; las personas asumen el hábito de mascar un chicle con frecuencia 	<p>Puede ser engañoso; debe ser masticado y después mantenido en el fondo de vestíbulo, no masticado como un chicle normal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debe ser usado frecuentemente para mantener los niveles de nicotina • No puede ser usado antes de comer o beber porque su eficacia disminuye

Producto	Ventajas	Desventajas
Pastilla	Fácil de usar <ul style="list-style-type: none"> • Dosis flexible • Libera más nicotina que el chicle 	Las pastillas no pueden ser masticadas o tragadas <ul style="list-style-type: none"> • Los usuarios suelen quejarse de náuseas
Aerosol nasal	Más efectivo que el chicle de nicotina <ul style="list-style-type: none"> • Dosis flexible • Absorción rápida de nicotina • No interferencia con comidas o bebidas, a diferencia de las terapias por vía oral 	Puede causar irritación nasal u ocular <ul style="list-style-type: none"> • Uso frecuente para mantener los niveles de nicotina
Parche adhesivo	Fácil de usar <ul style="list-style-type: none"> • Barato • Solo se aplica una vez al día • Efectos adversos limitados • Discreto 	La dosis no es flexible <ul style="list-style-type: none"> • La absorción de nicotina puede ser lenta • Mayores tasas de recidiva

Se debe destacar que los chicles y los parches cutáneos no producen una reposición completa de nicotina. De hecho, la combinación de diferentes terapias sustitutivas resulta en tasas de éxito mayores que las distintas modalidades de tratamiento de forma independiente.

5.1. Farmacoterapia (vareniclina, bupropión, clonidina y nortriptilina)

Vareniclina. Este fármaco bloquea los receptores de nicotina en el cerebro, eliminando las sensaciones placenteras resultantes de fumar un cigarrillo. Como cualquier medicación administrada por vía oral, la vareniclina puede provocar efectos adversos. En este sentido, el 33,5% de los sujetos a tratamiento con este fármaco desarrollan náuseas. Existen estudios que reportan efectos neuropsiquiátricos más severos, como depresión y comportamiento suicida, aunque existe poca evidencia sobre este tipo de episodios¹³.

Bupropión. Ejerce su efecto mediante la inhibición de la recaptación de dopamina, lo cual mitiga los síntomas de abstinencia mediante la prolongación de la presencia del neurotransmisor en las vesículas sinápticas neuronales. Los efectos adversos incluyen náuseas, mareos y vómitos, los cuales son fácilmente superados. Algunas complicaciones más severas incluyen alucinaciones y convulsiones, aunque su ocurrencia es excepcional.

Clonidina y nortriptilina. Son fármacos de segunda línea. Se administran cuando las terapias anteriores no funcionan o están contraindicadas. Se ha demostrado que ambas son tan efectivas como la medicación de primera línea, pero el número de efectos adversos es superior. La clonidina suele provocar hipotensión y somnolencia, mientras que la nortriptilina causa con frecuencia náuseas, boca seca, estreñimiento y retención urinaria¹³.

6. Mejorar las competencias profesionales en el cese del hábito tabáquico

Algunas encuestas sugieren la falta de competencia de los profesionales de la salud oral en el cese del hábito tabáquico, por lo que estos suelen ser reticentes a poner en práctica el consejo sanitario¹⁴. Esto refleja las deficiencias de formación en este ámbito por parte de los programas europeos de formación en Odontología¹⁵. Actualmente, varios módulos electrónicos están a disposición de los profesionales de la salud oral para mejorar sus competencias a la hora de aplicar el consejo sanitario en pacientes fumadores (www.tobacco-oralhealth.net/tuc) (<http://smokingcessationtraining.com/>). Este último se encuentra disponible en varias lenguas europeas, incluyendo el portugués y el español.

7. Conclusiones

Existe una necesidad importante de mejora en la aplicación del consejo sanitario para la cesación del hábito tabáquico en las consultas odontológicas. Es imprescindible comprender la relevancia que el abandono de este hábito puede ejercer sobre la práctica clínica diaria, reduciendo el riesgo de cáncer oral, enfermedad periodontal y periimplantitis. El aprendizaje y la puesta en práctica de protocolos de cese efectivos conducirán a la mejora de la salud oral de la población.

Bibliografía

1. Keat R, Fricain JC, Catros S, Monteiro L, Martins da Silva L, Diniz-Freitas M, Brandariz A, Lodi G, Pispero A, Warnakulasuriya S, Khan Z and Albuquerque R. The dentist's role in smoking cessation management - a literature review and recommendations: Part 1. *Dental update* 2018; 45(3):197-206.
2. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* 2005; 41:244-260.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2008; 45(4):309-316.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol 100E, Personal Habits and Indoor Combustions: A review of Human Carcinogens. Lyon; IARC, 2012.
5. Johnson NW, Bain CA. Tobacco and oral disease. EU-Working Group on Tobacco and Oral Health. *Br Dent J* 2000; 189(4):200-6.
6. Bergstrom J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology* 2004; 92(1):1-8.
7. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bergstrom J. Oral health risks of tobacco and effects of cessation. *Int Dent J* 2010; 60:7-30.

8. Smith SE, Warnakulasuriya KA, Feyerabend C, Belcher M, Cooper DJ, Johnson NW. A smoking cessation programme conducted through dental practices in the UK. *Br Dent J* 1998; 185(6):299-303.
9. Omaña-Cepeda C, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Chimenos-Küstner E, López-López J. Effectiveness of dentist's intervention in smoking cessation: A review. *J Clin Exp Dent* 2016; 8(1):e78-83.
10. Ramseier CA, Warnakulasuriya S, Needleman IG, Gallagher JE, Lahtinen A et al. Consensus Report: 2nd European Workshop on Tobacco Use Prevention and Cessation for Oral Health Professionals. *Int Dent J* 2010; 60:3-6.
11. Poate TW, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis* 2006; 12(1):22-6.
12. Duffy SA, Ronis DL, Valenstein M, et al. A tailored smoking, alcohol, and depression intervention for head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11):2203-2208.
13. Keat R, Fricain JC, Catros S, Monteiro L, Martins da Silva L, Diniz-Freitas M, Brandariz A, Lodi G, Pispero A, Warnakulasuriya S, Khan Z and Albuquerque R. The dentist's role in smoking cessation management - a literature review and recommendations: Part 2. *Dental update* 2018; 45(3):298-309.
14. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *Oral Dis* 1999; 5(1):10-4.
15. Ramseier CA, Aurich P, Bottini C, Warnakulasuriya S, Davis JM. Curriculum survey on tobacco education in European dental schools. *Br Dent J* 2012; 213(7):E12.

Bibliografía complementaria

Christoph A Ramseier. Tobacco use prevention and cessation. Chapter 24 in: *Oral Medicine and Pathology*. Ed: Warnakulasuriya S and Tilakaratne WM. Jaypee Brothers Medical Publishers 2014. p 542-551.

Agradecimientos: La traducción de este capítulo al español ha sido llevada a cabo por el Dr. Daniel Pérez López

CAPÍTULO 6

Cáncer Oral. Alcohol y colutorios

Luis A. Moreno López

Prof. Contratado Doctor, Facultad de Odontología,
Universidad Complutense de Madrid

Germán C. Esparza Gómez

Prof. Titular, Facultad de Odontología,
Universidad Complutense de Madrid

Rocío Cerero Lapiedra

Prof. Titular, Facultad de Odontología,
Universidad Complutense de Madrid

Objetivos docentes

- Demostrar la relación entre el consumo de productos con alcohol y el riesgo de padecer cáncer oral.

Ideas relevantes

1. El consumo de bebidas alcohólicas es un factor de riesgo independiente para la aparición de cáncer oral.
2. El consumo de bebidas alcohólicas puede aumentar el riesgo de otros factores de riesgo para el cáncer oral.
3. Existen suficientes datos en la bibliografía como para evitar el empleo de colutorios con contenido alcohólico.

Resumen

El alcohol etílico es un carcinógeno que produce cáncer oral, de forma independiente y en asociación con otros como el tabaco. Los efectos carcinogénicos del alcohol etílico se producen de diversas maneras tanto a nivel sistémico como local. En estos momentos conocemos cómo el alcohol etílico produce cambios a nivel genético y epigenético que pueden participar en el proceso carcinogénico.

Existen suficientes evidencias para sospechar que el empleo de colutorios con alcohol etílico puede estar relacionado con un aumento en el riesgo de padecer cáncer oral.

Cáncer Oral. Alcohol y colutorios

El consumo de alcohol está muy difundido en la población española. Según la Encuesta de Salud en España de 2017 el 49% de los varones y el 24,6% de las mujeres se confiesan consumidores habituales de bebidas alcohólicas ¹.

El consumo de alcohol produce cáncer oral

El consumo de alcohol es un factor de riesgo para la aparición de cáncer oral. Desde hace ya años se le considera un factor independiente a pesar de que en muchas ocasiones se asocia al consumo de tabaco: casi el 80% de todos los cánceres orofaríngeos presentan ambos factores de riesgo. El consumo de alcohol por sí sólo conlleva un riesgo de hasta 6 veces más.

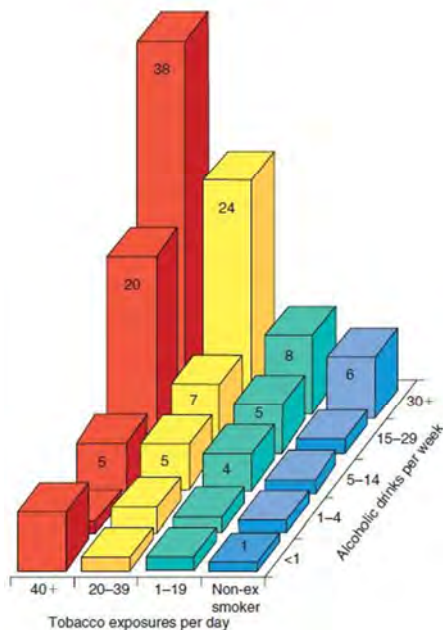


Figura 1. Riesgo Relativo de desarrollar cáncer oral en consumidores de alcohol y tabaco (hombres, población occidental). Tomado de: Cawson's Essentials in Oral Pathology and Oral Medicine 9th Edition. Ed. Elsevier, 2017.

Consumo de alcohol y tabaco

La mayor parte de los autores consideran que el efecto producido como consecuencia de ambos factores es superior a la simple suma de sus efectos de forma independiente (modelo sinérgico), de tal forma, que se buscan potenciales mecanismos que permitan explicar esta asociación².

Dosis y tipos de alcohol en el riesgo

La mayor parte de los estudios que sustentan esta relación son estudios epidemiológicos, tanto de caso-control como de cohortes. Uno de los mayores en número de casos ha sido publicado en 2018, con 95.000 pacientes seguidos durante 20 años en población japonesa³. Los datos de este estudio confirman al alcohol como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer oral; para distintos tipos de bebidas y para distintas cantidades consumidas, de hecho a medida que aumenta la cantidad consumida aumenta el riesgo de cáncer.

Existen limitaciones en el estudio de la epidemiología sobre el consumo de alcohol y el cálculo del riesgo para padecer cáncer oral⁴:

- 1.- Heterogeneidad de los estudios que incluso con modelos para ajustar estadísticamente no se pueden agrupar
- 2.- Diferentes patrones de consumo y diferentes tipos de bebidas que modifican el efecto del consumo total de alcohol consumido
- 3.- Un efecto de confesar menores consumos de los reales en bebedores que podrían explicar efectos no esperados en consumos de alcohol bajos
- 4.- Los bebedores habituales que tenían síntomas tienden a dejar de consumir por lo que podrían estar mal clasificados en el momento de las entrevistas como no consumidores cuando sí lo eran previamente
- 5.- Heterogeneidad de los estudios en la cuantificación del consumo de alcohol 6.- diferentes modalidades de entrevista
- 7.- Falta de heterogeneidad en el análisis de las diferentes bebidas
- 8.- Diferentes muestras según se considere población general o población hospitalaria

Por estas razones la evidencia científica que relaciona el consumo de bebidas alcohólicas con la aparición de distintos cánceres, como el cáncer oral, no es tan extensa ni tan estadísticamente definitiva como en el consumo de tabaco. Esto no excluye que exista evidencia de esta relación pero unidos a los factores de confusión con otros factores de riesgo ha hecho que durante mucho tiempo se haya dudado de su riesgo.

Mecanismos de producción carcinogénica

Los mecanismos por los que el consumo de alcohol ocasiona su efecto carcinogénico son varios y no están completamente establecidos⁴. Acetaldehído, el primer metabolito del etanol, es un importante responsable de parte del efecto carcinogénico de las bebidas alcohólicas tanto hepático como en tracto respiratorio superior. Los polimorfismos en genes que codifican enzimas del metabolismo alcohólico interfieren con la capacidad oxidativa de acetaldehído y son los responsables de la limitación en la acción enzimática que convierte acetaldehído a acetato

que no es tóxico para el organismo. . Siguiendo con esta línea, existe un riesgo significativamente aumentado de riesgo de cánceres en tracto respiratorio superior que se asocia con bajo consumo de alcohol en poblaciones asiáticas, donde entre el 28 y el 45% de la población tiene una variación en el gen *ALDH2* (entre otras razones esta explica la importancia de determinar la población que se está investigando y puede ocasionar alteraciones en los resultados obtenidos). Existen otros factores además de acetaldehído que se pueden relacionar con su carcinogénesis como el aumento relacionado con el alcohol de niveles de estrógenos y andrógenos en mujeres que que podrían promover el desarrollo de cáncer de mama; o la inmunodeficiencia e inmunosupresión relacionada con alcohol que podría facilitar la carcinogénesis en varios órganos, incluida la cavidad oral. Además la malabsorción y la deficiencia de folatos en relación con el alcohol están asociados con ciertos tipos de cáncer, entre los que el de colon es el más estudiado. Por último el alcohol puede provocar lesiones directas al epitelio digestivo y respiratorio y además de favorecer la absorción de carcinógenos.

En este momento conocemos además los cambios epigenéticos que produce el alcohol a nivel celular, estos son: Hipermetilación de genes con actividad supresora tumoral; hipometilación global en el conjunto del genoma; cambios en patrones de metilación de genes; alteración de ARNs no codificante; y modificaciones de histonas⁶.

Intervenciones para el cese del consumo

Se ha investigado muy poco sobre la influencia del abandono el consumo de alcohol y su influencia en el riesgo de padecer o volver a padecer cáncer oral. En un reciente meta-análisis sólo encuentran un estudio que evalúe clínicamente qué sucede cuando se abandona el consumo. Los datos de este metaanálisis son de poca calidad y no son relevantes⁷.

Los colutorios y el riesgo de cáncer oral

Epidemiología

Etanol es un componente significativo de múltiples colutorios y esto lleva a la duda de si estos productos pueden contribuir a aumentar el riesgo. De hecho algunos colutorios contienen hasta más de un 20% en volumen de etanol. La mayoría de los estudios sobre colutorios y cáncer oral son epidemiológicos; además algunos grupos han demostrado que el empleo de colutorios con alcohol produce niveles detectables a nivel oral de acetaldehído hasta durante 10 minutos. La cuestión de si esto se traduce en un aumento del riesgo de cáncer oral se ha investigado en estudios de caso-control y metaanálisis con conclusiones contradictorias.

El último, y más valioso por tratarse de un metaanálisis de un grupo estable para el estudio del cáncer oral (International Head and Neck Cancer Epide-

miology Consoritum: INHACE) consigue una gran muestra: 8981 casos y 10090 controles de 12 estudios caso-control. Este análisis encuentra un riesgo potencial para cáncer oral en usuarios de colutorios con alcohol a largo plazo con utilización frecuente. Aunque confiesa la limitación de poder medir el riesgo como factor independiente del consumo de tabaco y alcohol⁸

Genética

De forma similar a los hallazgos de las alteraciones del etanol de las bebidas alcohólicas a nivel celular la literatura es deficiente en estudios específicos sobre los efectos a nivel celular y molecular de la exposición repetida a colutorios con contenido alcohólico. Ahora bien, en este momento se está generando conocimiento en este campo que orienta hacia la demostración de que el alcohol de los colutorios también contribuye a inestabilidad genética a nivel in vitro en células normales y células displásicas. De tal manera que ahora ya podemos determinar que una concentración del 20% o más inducen cambios generalizados en la expresión genética. Y que las células displásicas son más susceptibles a los efectos transcriptómicos de los colutorios con alcohol⁹.

Además de los efectos de las bebidas alcohólicas y del alcohol procedente de los colutorios debemos tener en cuenta la cada vez más importancia de la flora intraoral en el riesgo de cáncer oral. Existe una relación entre el alcohol, y la producción de acetaldehído a nivel intraoral con la posible actividad pro-carcinogénica de la flora intraoral. Este influencia en el riesgo de padecer cáncer oral entre el alcohol, los polimorfismos en las enzimas de su metabolización y el efecto que sobre las bacterias orales produce es un campo más en el que investigar esta relación¹⁰.

Bibliografía

1. Encuesta salud 2017 España
2. Cawson's Essentials in Oral Pathology and Oral Medicine 9th Edition. Ed. Elsevier, 2017.
3. Yuquan L; Tomotaka S; Tetsuhisa K. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral cavity and pharyngeal cancer in the Japanese: a population-based cohort study in Japan European Journal of Cancer Prevention, 2018; 27(2):171-9.
4. V Bagnardi, M Rota, E Botteri, Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis Br J Cancer. 2015;112(3): 580-93.
5. Ghantous Y, Schussel JL, Brait, M. Tobacco and alcohol-induced epigenetic changes in oral carcinoma. Current Opinion in Oncology 2018; 30(3): 152-158.
- 7.- Shingler E Robles LA Perry R Penfold C Ness AR. Systematic review evaluating randomized controlled trials of smoking and alcohol cessation interventions in people with head and neck cancer and oral dysplasia. Head and Neck 2018 40(8) 1845-53.
8. Paolo Boffetta,¹ Richard B. Hayes,² Samantha Sartori ,Mouthwash use and cancer of

- the head and neck: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE) *Eur J Cancer Prev.* 2016 Jul; 25(4): 344–348.
6. Fox SA, Currie SS, Dalley AJ, Farah CS. Transcriptome changes induced in vitro by alcohol-containing mouthwashes in normal and dysplastic oral keratinocytes *Oral Path Med* 2018; 47(5):511-8.
 9. Calderón-Montaña, J.M.; Jiménez-Alonso, J.J.; Guillén-Mancina, E.; Burgos-Morón, E.; Lopez-Lazaro, M. Alcohol-containing Mouthwashes and Oral Cancer: A Mechanistic Explanation. *Preprints* 2018, 2018030044.
 10. Chang, JS; Hsiao, JR. Oral microbiome and cancer oral risk. *Cancer Science.* 2018 Jan; 109(Suppl. 1):482.

CAPÍTULO 7

Dieta y cáncer oral.

Aspectos etiopatogénicos y preventivos

Constanza Saka-Herrán

DDS, Estudiante de doctorado. Universidad de Barcelona. Alumna del Máster de Odontología en pacientes oncológicos e inmunocomprometidos. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) Universidad de Barcelona.

Eduardo Chimenos-Küstner

DDS, MD, PhD. Profesor de Medicina Oral. Departamento de Odontostomatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) Universidad de Barcelona Health and Masticatory System Group (Bellvitge Biomedical Research, Institute) IDIBELL, Barcelona, Spain.

José López-López

DDS, MD, PhD. Profesor de Medicina Oral. Departamento de Odontostomatología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (Odontología) Universidad de Barcelona Responsable Clínico y Jefe del Servicio Médico-Quirúrgico del Hospital Odontológico Universidad de Barcelona (UB) Health and Masticatory System Group (Bellvitge Biomedical Research, Institute) IDIBELL, Barcelona, Spain

Objetivos

- Describir los principales mecanismos etiopatogénicos por los que los componentes de la dieta puede influir y alterar el proceso de carcinogénesis.
- Destacar los alimentos asociados a un mayor riesgo de cáncer oral y describir su mecanismo de acción.
- Enumerar los principales alimentos anticancerígenos, identificando los aspectos preventivos relacionados con la dieta y el cáncer oral.

Ideas relevantes

1. Los alimentos y sus componentes bioactivos pueden ser importantes en la activación de uno o más pasos en la carcinogénesis, modificar el riesgo del cáncer y el comportamiento tumoral, interviniendo en varias vías que regulan el metabolismo celular y actuando, principalmente, como agentes antioxidantes.
2. Una dieta rica en frutas y verduras, fibra, pescados, aceite vegetal y un consumo limi-

tado de alimentos con alto contenido en grasa animal, procesados y cocinados a altas temperaturas, se han relacionado con efectos beneficiosos y protectores ante el riesgo de cáncer oral.

Resumen

La relación entre la dieta y el cáncer oral es compleja y no aclarada en su totalidad, existiendo controversias en la literatura. Algunos alimentos y sus componentes bioactivos han sido asociados a un mayor riesgo de cáncer oral, mientras que otros se han relacionado con la prevención del cáncer. Aunque el mecanismo que relaciona la dieta y su rol protector en el cáncer es compleja de establecer, los efectos protectores de estos alimentos se atribuyen principalmente a su capacidad antioxidante, impidiendo que los radicales libres produzcan daño celular y alteren el ADN. La evidencia actual apoya una dieta rica en frutas y verduras, fibra, pescados, aceite vegetal y un consumo limitado de carne, alimentos con alto contenido en grasa animal y procesados.

Dieta y cáncer oral. Aspectos etiopatogénicos y preventivos

1. Aspectos etiopatogénicos

La relación entre la nutrición y el cáncer oral es compleja y, en la actualidad, no aclarada en su totalidad^{1,2}. Si bien hay inconsistencias y controversias en la literatura, existe evidencia de que los componentes dietéticos esenciales y no esenciales pueden alterar el proceso de cancerización². Algunos alimentos se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer oral y otros alimentos y nutrientes se relacionan con la prevención del cáncer¹.

Numerosos componentes bioactivos de los alimentos (componentes no esenciales de los alimentos que influyen en la actividad celular y en los mecanismos fisiológicos con efectos beneficiosos para la salud) pueden ser importantes en la activación de uno o más pasos en la carcinogénesis, modificar el riesgo del cáncer y el comportamiento tumoral^{2,3}. Los genes pueden influir en el metabolismo, absorción o el transporte de un componente bioactivo, o su lugar de acción y, por lo tanto, influir en la respuesta global a la dieta. Asimismo, estos componentes actúan sobre los elementos oxido-reactivos, produciendo una disminución en la inflamación y alteración en la expresión genética de una serie de eventos celulares. De este modo, alteran y modifican diferentes procesos relacionados con el cáncer, destacando la proliferación y diferenciación celulares, la reparación del ADN, la apoptosis y la angiogénesis (Figura 1)^{2,4}. La ingesta absoluta y el tiempo de consumo requerido para lograr un cambio fisiológico son fundamentales para que cualquiera de estos componentes bioactivos pueda influenciar el proceso del cáncer². Es por tanto difícil establecer, de forma clara, la relación causa-efecto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que aproximadamente el 15% de los cánceres orofaríngeos pueden atribuirse a deficiencias o desequilibrios nutricionales³. La evidencia apunta a los hábitos dietéticos como un factor ambiental significativo en el proceso general del cáncer². La relación entre el cáncer y la dieta se enfoca desde dos puntos de vista diferentes: el primero atañe al efecto directo de los carcinógenos presentes en los alimentos y aditivos alimentarios (carcinogénesis directa) y el segundo a la síntesis *in vivo* de carcinógenos, causada por cambios en el metabolismo, como producto de la alteración de los hábitos alimentarios (carcinogénesis indirecta)³.

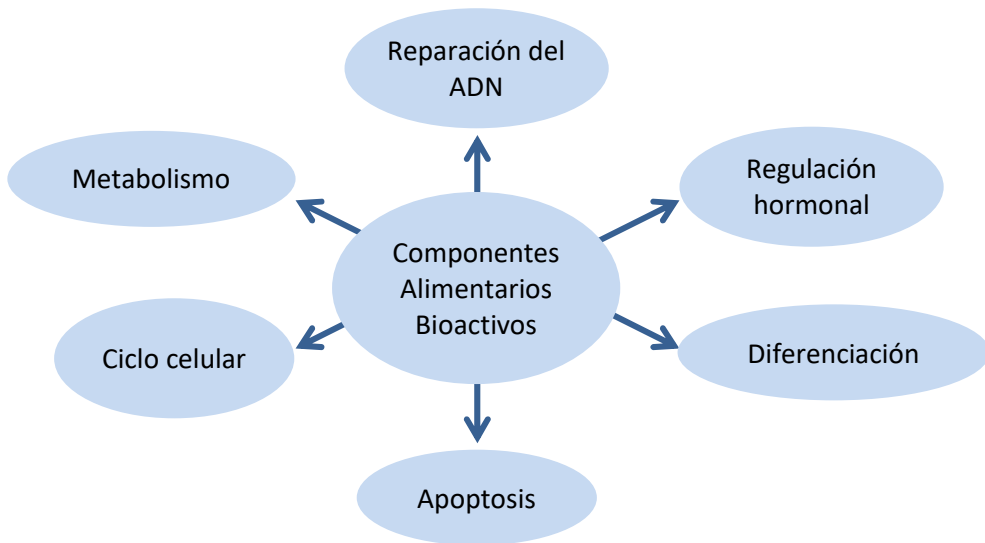


Figura 1: Influencia de la dieta en eventos celulares asociados con el proceso del cáncer. (Traducido y adaptado de Milner JA. Nutrition and Gene Regulation Molecular Targets for Bioactive Food Components 1. J Nutr. 2004;134:2492S–2498S.)

2. Alimentos cancerígenos

Generalmente se acepta que la grasa dietética es un modulador importante de la carcinogénesis, aunque su contribución no ha sido dilucidada completamente. El efecto carcinógeno de una dieta rica en grasa animal ha sido relacionado con la ingestión de nitrosaminas presentes en las carnes curadas y productos utilizados en la conservación de alimentos y aminos heterocíclicos, carcinógenos de origen alimentario formados cuando la carne se fríe o cocina a altas temperaturas⁵. Los posibles mecanismos mediante los que los ácidos grasos pueden influir en la carcinogénesis incluyen sus efectos sobre la integridad de la membrana celular, aumento de la peroxidasa lipídica, alteración de los niveles hormonales y alteración en el metabolismo de los nutrientes⁵. Se ha descrito que cierto tipo de comidas, con alto contenido en grasas, se asocian significativamente a un mayor riesgo de cáncer oral (Tabla 1)⁵. Además de la grasa animal, alimentos como la nuez de areca o de betel, pescado salado y verduras en conserva al estilo cantonés (consumidos preferentemente en India y países asiáticos) también han sido asociados a un mayor riesgo de cáncer¹.

La forma de conservación o de preparación de los alimentos favorece la formación de compuestos con acción carcinógena o bien son vehículos de residuos pesticidas, agentes organoclorados o compuestos químicos con potencial efecto cancerígeno. Existe evidencia sobre la forma de conservación y el riesgo de cáncer orofaríngeo, siendo los curados, ahumados y estilo cantonés¹ asociados a un mayor riesgo de

¹ Cocina cantonesa, originaria de la provincia de Cantón, al sur de China. Habitualmente, se encuentran preparaciones de cerdo, vaca y pollo cocinados al vapor o frito en aceite, acompañado de especias de sabor y aroma suave. También existen preparaciones con alimentos conservados.

desarrollarlo⁶. Específicamente, la evidencia es convincente² para el aumento en el riesgo de cáncer orofaríngeo con el pescado preparado al estilo cantonés y probable³ para alimentos y bebidas muy calientes en el riesgo de cáncer oral y faríngeo⁶.

Tabla 1: Alimentos y su frecuencia de consumo asociados con mayor riesgo de cáncer oral (Traducido y adaptado de Toporcov TN, Antunes JLF, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. Oral Oncol. 2004;40(9):925–31.)

Alimentos	Frecuencia de consumo
Carne de cerdo	Una o más veces por semana
Sopa	Dos o más veces por semana
Queso	Una o más veces por semana
Tocino	Dos o más veces por semana
Comida frita	Cuatro o más veces por semana

3. Aspectos preventivos y alimentos anticancerígenos

3.1. Antioxidantes y prevención del cáncer

El daño oxidativo que puede ocurrir por hábitos alimentarios incorrectos desempeña un rol en la patogénesis del cáncer. Este proceso puede causar daño en el ADN, mecanismo básico en la inducción del cáncer³. Los antioxidantes son sustancias que interactúan y neutralizan los radicales libres, impidiendo que produzcan daño. El cuerpo produce algunos de los antioxidantes que utiliza para neutralizar los radicales libres; sin embargo, depende de fuentes externas, primariamente de la dieta, para obtener el resto que necesita⁷. Los componentes bioactivos que principalmente actúan como antioxidantes son la vitamina C, vitamina E, β -Caroteno (junto a otros carotenoides) y los minerales selenio y manganeso, que pueden encontrarse en frutas, verduras y fuentes de fibra. A estos componentes se les suman flavonoides, indoles, polifenoles, fitoestrógenos y muchos más⁷. El café, que contiene diferentes polifenoles actuando como antioxidante, se ha relacionado con un efecto protector en el riesgo de cáncer oral y faríngeo, reduciendo el riesgo en un 31%⁸. Por el contrario, algunos autores indican que el café (por el procedimiento de torrefacción y algunos derivados de la misma, como la acrilamida, puede favorecer el cáncer. La Tabla 2 resume algunos de los principales componentes bioactivos, sus fuentes alimenticias y principal mecanismo de acción por el que ejercerían sus efectos anticancerígenos.

² Grado de evidencia convincente establecido por la Fundación Mundial de Investigación del Cáncer: Estudios epidemiológicos con resultados concordantes de calidad suficiente. Asociación consistente

³ Grado de evidencia probable establecido por la Fundación Mundial de Investigación del Cáncer: Estudios epidemiológicos con resultados concordantes, algunos con limitaciones o aportan asociaciones con resultados contrarios. Asociación plausible desde el punto de vista biológico.

Tabla 2: Componentes alimentarios bioactivos que pueden modificar el riesgo de cáncer y el comportamiento tumoral (Traducido y adaptado de Milner JA. Nutrition and Gene Regulation Molecular Targets for Bioactive Food Components 1. J Nutr. 2004;134:2492S–2498S.)

Clase	Componente Bioactivo	Fuente dietética	Mecanismo
Vitaminas	Vitamina D	Productos lácteos	Antioxidante
	Ácido fólico	Vegetales	
	Vitamina A	Vegetales	
	Vitamina E (Tocoferol)	Aceites vegetales	
	Vitamina C	Vegetales, frutas	
Minerales	Calcio	Productos lácteos, vegetales	Antioxidante
	Selenio	Granos de cereal, carne, pescado	
	Cinc	Carne, vegetales	
Carotenoides	Lycopeno	Tomates	Antioxidante
	Luteína	Vegetales verdes	Inmunomodulador
	β-Caroteno	Vegetales naranja-amarillos	
Flavonoides	Genisteína	Soja, productos de soja	Antioxidante
	Resveratrol	Uvas, vino tinto	Antiinflamatorio
	Quercetina	Vegetales, frutas	
	Tangeretina	Frutas cítricas	
	Catequina	Uvas	
	Epigallocatequina-3-galato	Té verde	
Organosulfurados	Azufre alílico	Vegetales <i>allium</i> (cebollas, ajos, puerros)	Antioxidante
	Sulfato de dialilo	Ajo	Reparación ADN Anti-proliferativo
Isotiocianatos	Isotiocianato de ajo	Repollo	Antioxidante
	Isotiocianato de bencilo	Berros	
	Sulforafano	Brócoli	
Indoles	Indol-3-carbinol	Vegetales crucíferos (coles)	Inducción Apoptosis
Monoterpenos	D-Limoneno	Aceites de cítricos	Antioxidante
	D-Carvona	Aceite de semilla de alcaravea	
Ácidos fenólicos	Curcumina	Cúrcuma, curry, mostaza	Antioxidante
	Ácido cafeico	Frutas, granos de café, soja	Antiinflamatorio
	Ácido ferúlico	Frutas, soja	
	Ácido clorogénico	Frutas, granos de café, soja	
Clorofila	Clorofila	Vegetales verdes	Antioxidante
	Clorofilina	Vegetales verdes	

3.2. Efectos de las frutas y verduras

En varios estudios epidemiológicos, entre ellos el Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición (EPIC)⁹, un mayor consumo de frutas y verduras se ha asociado a un menor riesgo de cáncer de colon, pulmonar, esofágico, gástrico y oral⁷. El efecto protector de estos alimentos se relaciona con múltiples componentes bioactivos, incluyendo la fibra dietética, carotenoides, vitaminas C y E, selenio, indoles, flavonoides, polifenoles y esteroides vegetales¹⁰. El papel protector podría explicarse, por un lado, a que una dieta rica en frutas y verduras se asocia a una mejor dieta global y mejor estado nutricional. Por otro lado, los componentes de frutas y verduras pueden inducir un efecto de protección local en la mucosa oral que impida la regeneración de las lesiones locales, probablemente mediante la modificación del estado oxidativo de las células en transformación¹¹. Los resultados de una revisión sistemática, publicada ya en el 2006,¹² mostraron que el consumo de una porción de fruta al día y la ingesta de verduras reducían el riesgo de cáncer oral en un 49% y 50%, respectivamente. Se observó un mayor efecto pro-

tector con el consumo de frutas cítricas y con hábitos de consumo durante un tiempo prolongado¹². Las frutas cítricas, como naranjas, limones y pomelos, son ricas en flavonoides y polifenoles, que les confieren propiedades antioxidantes, antimutagénicas y antiproliferativas. Las frutas rojas contienen ácido elágico y gran cantidad de polifenoles, que estimulan los mecanismos de eliminación de sustancias cancerígenas e inhiben la angiogénesis¹⁰. El consumo de verduras ricas en carotenoides, especialmente el licopeno (presente en tomates, especialmente cocinado, sandía, pomelos, albaricoque, papaya, guayaba, arándanos y otros frutos rojos), ha mostrado tener efectos beneficiosos en el cáncer. El licopeno ejerce un efecto anticarcinogénico al inhibir la proliferación de células cancerígenas de manera dosis-dependiente¹⁰.

3.3. Efectos de los nutraceuticos: té verde, resveratrol y curcumina

Los nutraceuticos (combinación de las palabras "nutrición" y "farmacéutico") son sustancias consideradas como un alimento o un ingrediente alimentario que proporciona beneficios médicos y de salud¹³. El té verde se caracteriza por contener hasta un 30% de polifenoles, compuestos con propiedades antioxidantes que participan en la eliminación de los radicales libres⁴. Las catequinas, antioxidantes, reducen la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para el desarrollo del tumor y la metástasis¹⁰, detiene el ciclo celular en células cancerosas¹⁴ y facilita la muerte celular por apoptosis^{10,14}. Estudios *in vitro* han demostrado que el té verde disminuye el riesgo de cáncer; sin embargo, no hay estudios clínicos en humanos que hayan mostrado su beneficio en la disminución en el riesgo de cáncer oral^{7,14}.

El resveratrol es una fitoalexina, producida naturalmente por una amplia variedad de plantas como uvas y moras. Ha sido investigado principalmente por medio de estudios *in vitro* y modelos animales, que proporcionan evidencia de su capacidad para modular las vías que controlan la división y el crecimiento celular, la apoptosis, la inflamación, la angiogénesis y la metástasis¹⁴. Los estudios han mostrado que, por su interacción con las células inmunes, varios polifenoles (entre ellos el resveratrol) tienen un potencial considerable para reducir el riesgo de cáncer oral. Sin embargo, los resultados se ven comprometidos por su baja biodisponibilidad, baja solubilidad en agua e inestabilidad. Desafortunadamente, las concentraciones experimentales eficaces utilizadas en muchos estudios no son replicables por la ingesta dietética¹⁴.

La curcumina es un polifenol, componente del curry y una especia dietética popular en todo el mundo¹³. Ha sido estudiado ampliamente, con resultados prometedores. Diversas investigaciones han confirmado que la curcumina posee múltiples vías moleculares de acción involucradas en la carcinogénesis y la formación de tumores. Los estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* han demostrado los efectos antitumorales de la curcumina en el cáncer oral como agente único, así como en combinación con las terapias convencionales actualmente disponibles. Probablemente sea de uso práctico una vez que su vía de administración supere su baja biodisponibilidad¹³.

4. Consideraciones finales

El odontólogo, como profesional de la salud, puede tener un rol importante en la prevención del cáncer oral y faríngeo, mediante el cribado y la educación de los pacientes. Además de realizar un examen minucioso de la cavidad oral (para detectar lesiones potencialmente malignas) y alertar sobre los principales factores de riesgo modificables, como el consumo de tabaco y alcohol, debe proporcionar a los pacientes información sobre los hábitos alimentarios, como contribución a la prevención del cáncer oral. La evidencia apoya las recomendaciones de una dieta rica en frutas y verduras, fibra o granos enteros, pescados, aceite vegetal y un consumo limitado de carne, alimentos con alto contenido en grasa animal y procesados. Los aspectos dietéticos y nutricionales constituyen un campo de investigación en expansión, que constantemente aportan nuevos conocimientos en beneficio de la salud en general y del cáncer, en particular.

Bibliografía

1. Burgess J. Diet and Oral Cancer. *Ada Cerp*. 2014;59-61.
2. Milner JA. Nutrition and Gene Regulation Molecular Targets for Bioactive Food Components 1. *J Nutr*. 2004;134:2492S-2498S.
3. Nasim Taghavi IY. Type of Food and Risk of Oral Cancer. *Arch Iran Med [Internet]*. 2007;10(2):227-32.
4. Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Importancia de la dieta en la prevención del cáncer oral. *Med Oral*. 2003;8:260-8.
5. Toporcov TN, Antunes JLF, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol*. 2004;40(9):925-31.
6. Pérez Rodrigo C. La alimentación en la génesis y prevención del cáncer. *Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico*. p. 23-34.
7. Khanna R, Kumar A, Khanna R. Diet-Nutrition and Cancer Prevention (Review). *Int J Dent Med Spec*. 2014;1(2):33-7.
8. Miranda J, Monteiro L, Albuquerque R, Pacheco J, Khan Z, Lopez-Lopez J, et al. Coffee is protective against oral and pharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2017;22(5):e554-61.
9. González C, Navarro C, Martínez C, Quirós J, Dorronsoro M, Barricarte A, et al. El Estudio Prospectivo Europeo sobre Cáncer y Nutrición (EPIC). *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:167-76.
10. Ros-Lluch N, Chimenos-Küstner E, López-López J. Alimentos contra el cáncer oral. *Av Odontoestomatol*. 2009;23(3):155-62.
11. López-Andrade MA, Diniz-Freitas M, Otero-Rey E, Peñamaría-Mallón M, A B-C. Factores de riesgo y prevención del cáncer oral. *Actitud del odontólogo*. RCOE. 2013;18(2):73-83.
12. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1126-34.

13. Zlotogorski A, Dayan A, Dayan D, Chaushu G, Salo T, Vered M. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer-I: Curcumin. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;49(3):187-91.
14. Zlotogorski A, Dayan A, Dayan D, Chaushu G, Salo T, Vered M. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer: II. Green tea extracts and resveratrol. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;49(6):502-6.

CAPÍTULO 8

Virus del Papiloma humano (VPH). Implicaciones etiopatogénicas en el cáncer. Estrategias preventivas

María Angeles Echebarria Goicouria

Profesor Asociado de Estomatología.
Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU

Irene Lafuente Ibáñez de Mendoza

Master de Patología Oral.
Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU

José Manuel Aguirre Urizar

Catedrático de Estomatología.
Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU

Objetivos

- Exponer las principales características del virus del papiloma humano (VPH) en relación con su actividad oncogénica sobre la mucosa oral.
- Analizar el papel del VPH en el cáncer oral y sus mecanismos carcinogénicos.
- Exponer los aspectos diferenciales entre el carcinoma oral VPH(+) y el carcinoma oral convencional VPH(-).
- Analizar las medidas preventivas frente a la infección por VPH y su implicación en el desarrollo del cáncer oral.

Ideas relevantes

1. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es universal, se transmite por vía sexual y es responsable de la aparición de trastornos epiteliales orales, tanto benignos como malignos.
2. Los VPHs de alto riesgo están implicados en la génesis de un porcentaje elevado de carcinomas orofaríngeos.
3. La promoción de prácticas sexuales seguras y la vacunación profiláctica para el VPH de am-

bos sexos, son las opciones preventivas actuales frente a la infección oral por VPH y el posible desarrollo carcinomatoso.

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) es responsable de la infección de transmisión sexual mas frecuente en el mundo desarrollado. Presenta un tropismo específico por los epitelios poliestratificados escamosos, como el de la mucosa oral, donde provoca trastornos hiperplásicos epiteliales, tanto benignos como malignos. Los VPHs de alto riesgo están implicados en la génesis de algunos carcinomas de la parte posterior de la cavidad oral (orofaringe). Esta acción oncogénica se desarrolla a través de las proteínas virales E6 y E7. Los carcinomas orales VPH(+) presentan una mejor supervivencia que los convencionales VPH(-). Los individuos que mantienen relaciones sexuales sin protección presentan un mayor riesgo de infectarse y de padecer un cáncer VPH(+). La promoción de prácticas sexuales seguras y la vacunación profiláctica para el VPH en ambos sexos, son las opciones preventivas frente a esta infección y sus posibles consecuencias carcinomatosas.

Virus del papiloma humano. Generalidades

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus ADN que presentan una gran diversidad genotípica con más de 200 tipos diferentes, y una estricta especificidad de especie. Estos virus son capaces de infectar al ser humano por diferentes vías, de utilizar proteínas humanas para replicarse y de evitar la actuación del sistema inmunológico humano¹⁻³.

La infección por el VPH es la infección de transmisión sexual mas frecuente en el mundo desarrollado, por lo que se ha llegado a señalar que toda la población sexualmente activa lo contraerá en algún momento de su vida. El VPH se trasmite a través de relaciones sexuales orales, vaginales o anales y puede hacerlo incluso en ausencia de síntomas o signos de infección^{1,4}.

El VPH tiene un tropismo específico por los epitelios poliestratificados escamosos, como el del cérvix uterino y el de la mucosa oral, en los que puede producir la aparición de lesiones epiteliales hiperplásicas, que en ocasiones presentan características carcinomatosas^{2,3}.

Dentro de la multitud de subtipos de VPH, los del género alfa son los mas importantes en relación con la mucosa oral, en los que se encuentran unos VPH de bajo riesgo y otros de alto riesgo. Los VPH de bajo riesgo, como el 6, 11, 13 y 32, están implicados en la etiopatogenia de diferentes lesiones orales hiperplásicas benignas (papiloma, condiloma e hiperplasia epitelial multifocal) (Figura 1). Los VPH de alto riesgo, como el 16 y el 18, son los que provocan lesiones epiteliales que pueden progresar a un carcinoma de células escamosas^{2,3,5}.



Figura 1. Lesión hiperplásica epitelial papilomatosa en mucosa yugal asociada a HPV.

Histopatológicamente la infección por VPH provoca un crecimiento hiperplásico en el epitelio oral con aparición de acantosis, disqueratosis, multinucleación, células mitosoides, cuerpos de inclusión nucleares y “coilocitos” (Figura 2). La coilocitosis es la evidencia morfológica del efecto citopático del VPH en el epitelio mucoso, con células epiteliales superficiales con un engrosamiento citoplasmático periférico y un núcleo atípico colapsado.

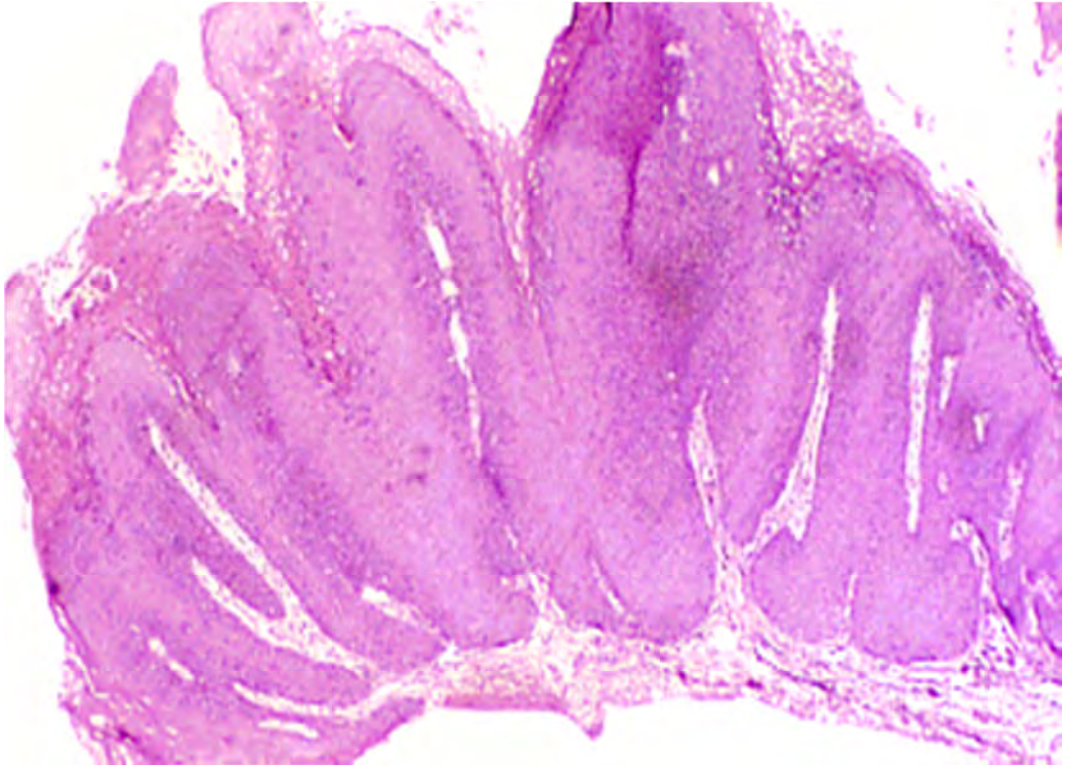


Figura 2. Aspecto histopatológico de la lesión de la Figura 1, mostrando hiperplasia epitelial papilar con hiperqueratosis y células coilocíticas superficiales (H&E 5x).

Los métodos disponibles para el diagnóstico rutinario de la infección por el VPH incluyen el cultivo viral, el estudio histopatológico, el reconocimiento de proteínas virales o ácidos nucleicos en muestras epiteliales, y la detección de anticuerpos séricos. Es importante identificar la presencia del VPH de alto riesgo en las lesiones, ya que existe la posibilidad de que progresen hacia un carcinoma. Aunque se pensó que la expresión inmunohistoquímica de p16 en las muestras orales era específica para el VPH, actualmente sabemos que no es suficiente (Figura 3). En este momento la infección por VPH solo se puede identificar de un modo fiable mediante la detección del ADN o ARN viral en las muestras orales².

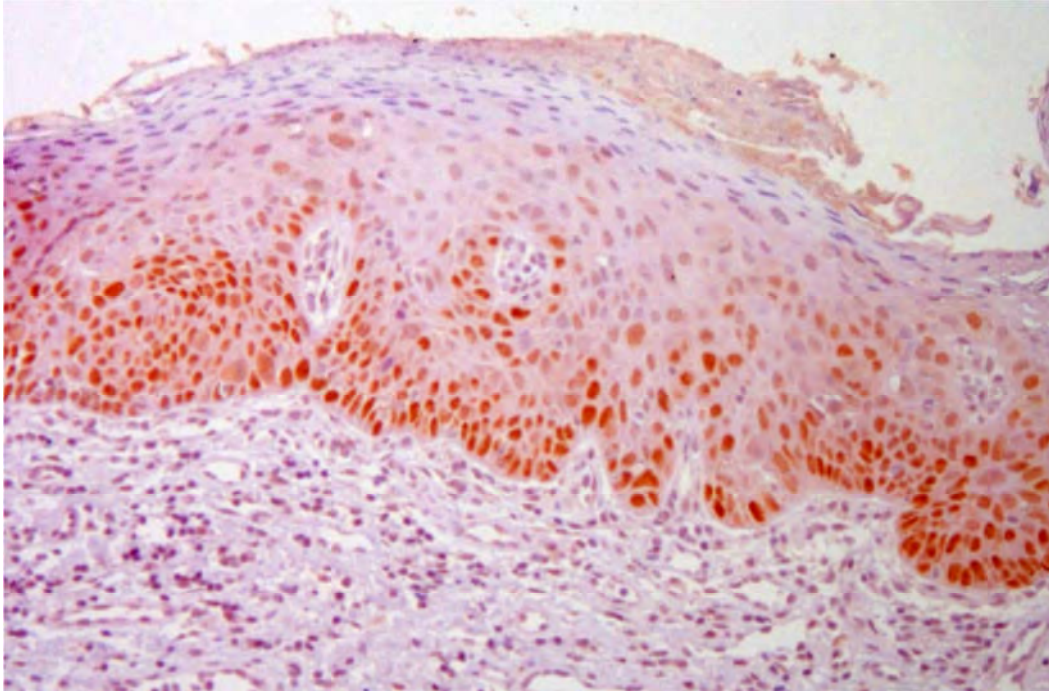


Figura 3. Inmunoexpresión de p16 en células basales y parabasales del epitelio mucoso en una lesión premaligna con displasia epitelial moderada (20x).

Implicaciones etiopatogénicas en el cáncer oral

Desde 1975 se conoce que la infección por el VPH causa la mayoría de los cánceres del cuello uterino y un porcentaje de los carcinomas de la vulva, vagina, pene y ano. En 1983 se señaló que un subgrupo de carcinomas orales de células escamosas podía estar asociado a infección por VPH². Actualmente existe suficiente evidencia científica como para asociar al VPH16 con el carcinoma oral, preferentemente con los carcinomas situados en la parte posterior de la cavidad oral, en la zona orofaríngea⁶. Cerca del 30% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello están causados por el VPH y cerca del 40% de los de la cavidad oral⁶. Se cree que para el 2020, el carcinoma oral VPH(+) se convertirá en el cáncer más común relacionado con el VPH, superando al cáncer cervical uterino⁴.

La actuación carcinogénica del VPH se inicia cuando infecta las células basales del epitelio escamoso, que aparecen expuestas por pequeñas abrasiones y microlesiones traumáticas en la mucosa oral. Tras su penetración en las células basales, el VPH desarrolla su ciclo vital en el epitelio, en un proceso directamente relacionado con la diferenciación celular escamosa. Los VPH persisten en un estado latente durante mucho tiempo en las células basales y parabasales y en un momento dado progresan intracelularmente hacia las capas epiteliales intermedia y superficial, completando la formación de nuevos viriones, que posibilitan la infección de otros individuos, así como la actividad carcinogénica¹⁻³.

El mecanismo oncogénico de los VPH de alto riesgo involucra a las proteínas E6 y E7, que permiten la amplificación del genoma vírico en las capas epiteliales superiores de la mucosa oral. La proteína E6 actúa uniéndose y degradando a la proteína supresora tumoral p53 y a proteínas de señalización, y activando a la telomerasa. La proteína E7 se une y degrada a la proteína pRB (supresora tumoral del retinoblastoma), contribuyendo a la progresión de la proliferación celular maligna e induciendo inestabilidad genómica¹⁻³. Niveles altos de los anticuerpos E6/E7 pueden predecir el desarrollo del cáncer casi 10 años antes de que este sea aparente^{2,3}.

Desde la década de los 70 ha crecido significativamente la prevalencia del cáncer orofaríngeo asociado al VPH, en Europa occidental y América del Norte, especialmente los localizados en las amígdalas y la base de la lengua^{2,3,7} (Figura 4). Se ha reconocido una gran progresión de esta patología, de tal modo que si antes del año 2000 se asociaban al VPH el 40% de los cánceres orofaríngeos, en 2009 ya eran más del 70%².

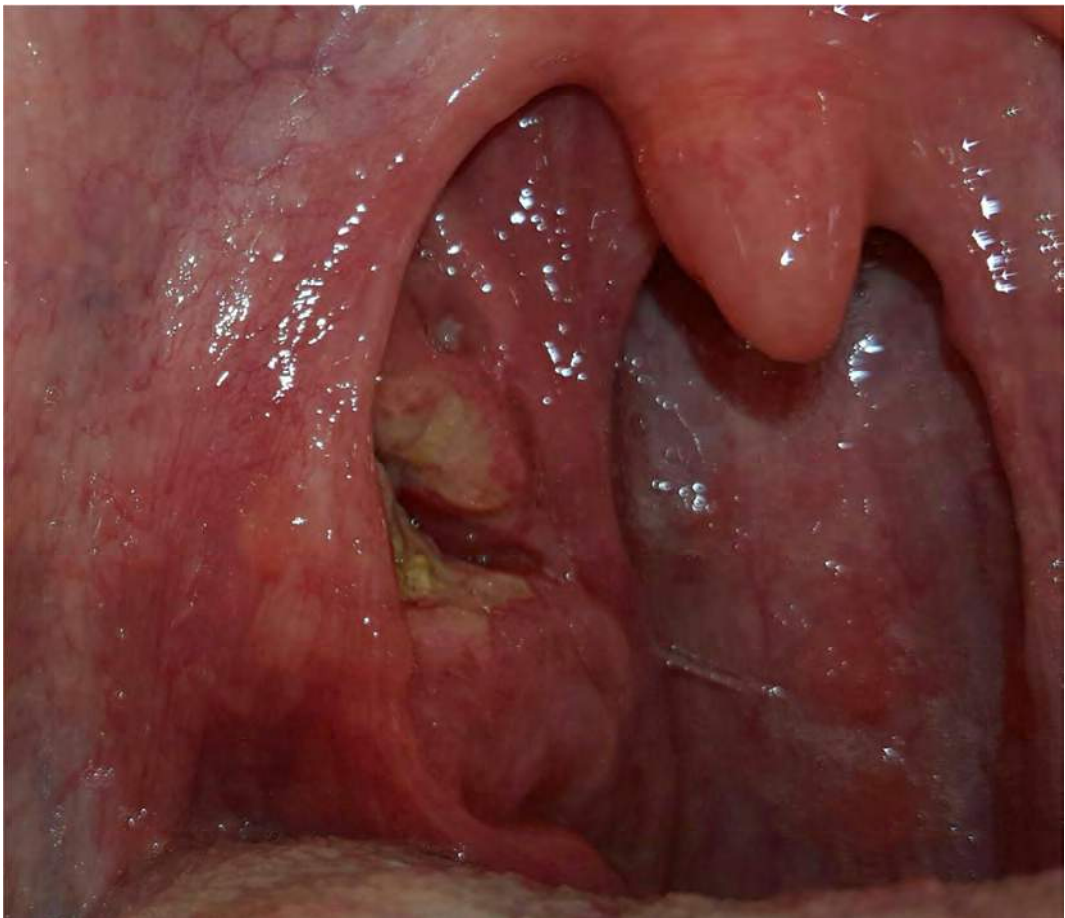


Figura 4. Carcinoma de células escamosas amigdalino VPH(+).

Actualmente sabemos que los carcinomas orales de células escamosas VPH(+) difieren de los carcinomas convencionales VPH(-) asociados al consumo de tabaco y alcohol, presentando como dato principal el tener una mejor tasa general de super-

vivencia². Los carcinomas VPH(+) aparecen en pacientes más jóvenes (menores de 50 años), histopatológicamente son mas indiferenciados y suelen estar relacionados con comportamientos sexuales de riesgo^{2,3,5} (Figura 5).

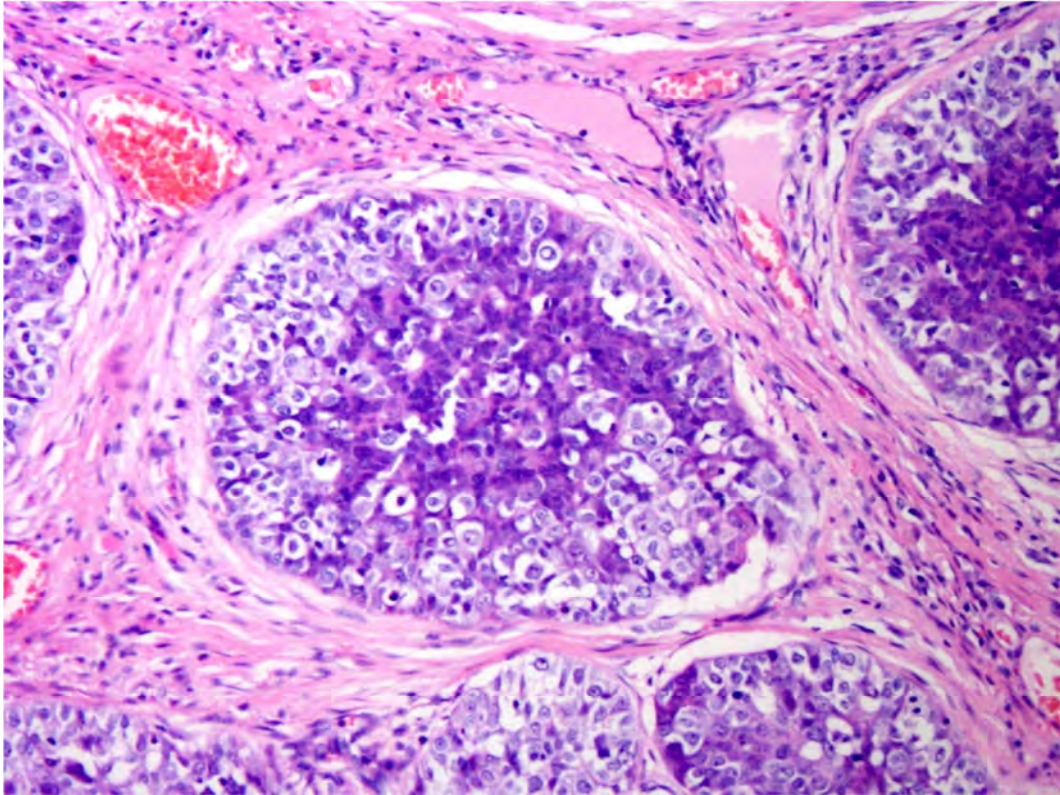


Figura 5. Carcinoma de células escamosas indiferenciado VPH(+) (H&E 20x).

Estrategias preventivas

La revolución sexual que se produjo en el mundo occidental a partir de la década de 1960 cambió drásticamente los comportamientos sexuales, teniendo como consecuencia un aumento en la incidencia de las enfermedades de transmisión sexual (ETS). Esto ha producido que se considere que mas de un millón de personas adquieren una ETS todos los días⁴. Entre los cambios en las costumbres sexuales se encuentra la realización de sexo oral, que se han convertido en una practica común tanto entre adultos como en adolescentes, y tanto en las relaciones heterosexuales como homosexuales^{2,4}. Conocemos que el sexo oral sin protección no está exento de peligro, ya que se pueden contraer muchas ETS, incluida las producidas por el VPH. La transmisión de este virus a la cavidad oral se realiza a través del contacto orogenital o oroanal durante la practica de sexo oral. Sabemos que tienen un mayor riesgo de padecer un cáncer orofaríngeo VPH(+) aquellos individuos que mantienen múltiples parejas sexuales, que han realizado sexo oral a una edad temprana y que tienen historia de lesiones hiperplásicas genitales^{3,4}.

La prevalencia de infección oral por VPH en la población general es baja (<10%), con unas tasas de adquisición oral del VPH, también bajas^{4,7}. Se ha relacionado la presencia de los VPH de alto riesgo en la cavidad oral con tener relaciones sexuales sin protección, por ello la realización de sexo oral seguro con protección va a disminuir las posibilidades de infectarse bucalmente por VPH⁴. Otra situación favorecedora de la infección por VPH es la inmunosupresión, tanto la asociada a trasplantes como la producida por la infección por VIH. Además, conocemos que la infección oral persistente por VPH aumenta el riesgo de padecer un carcinoma oral en una población más joven que la que típicamente se ve afectada por el carcinoma oral convencional VPH(-)⁵.

La vacuna contra el VPH es segura y efectiva para prevenir el cáncer cervical uterino en las mujeres y debe ser administrada antes del primer contacto sexual. Actualmente están disponibles tres vacunas profilácticas contra el VPH: la bivalente (HPV16/18), la tetravalente (VPH6/11/16/18) y la 9-valente (VPH6/11/16/18/31/33/45/52/59). Estas vacunas son seguras y altamente efectivas contra los tipos más comunes de VPH relacionados con el cáncer cervical uterino y con otros cánceres anogenitales^{2,3}. Los efectos adversos de la vacunación no son graves en comparación con los de otras vacunas e incluyen fiebre, reacción local, exantema o eritema, problemas menstruales, cefalea y malestar general⁵.

Se está considerando que la vacunación contra el VPH también puede resultar beneficiosa para la prevención del cáncer oral, especialmente en los hombres, y en algunos países como Australia, Estados Unidos y Canadá, ya se está realizando desde 2012⁴. Se ha comprobado una reducción de cerca del 90% de la infección oral por VPH, en los vacunados con la vacuna cuadrivalente (VPH 6, 11, 16 y 18) en comparación con los no vacunados^{2,3}. Esta vacunación resulta eficaz para disminuir la prevalencia de la infección oral por VPH en adultos e induce anticuerpos específicos contra el VPH en saliva². La extensión de la vacunación profiláctica a los hombres, particularmente a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, puede reducir la prevalencia del VPH y ofrecer una protección directa eficaz frente a las lesiones tanto ano-genitales como orofaríngeas^{8,9}.

Por el momento solo se han conseguido resultados prometedores con las vacunas terapéuticas para HPV, pero podría ser una línea terapéutica importante para esta patología en el futuro^{2,9}.

La promoción de prácticas sexuales seguras y la vacunación contra el VPH para ambos sexos, son las mejores opciones de que disponemos para prevenir la infección oral por VPH y la aparición de un carcinoma oral asociado.

Bibliografía

1. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017; 772: 3-12.
2. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018 Oct;126 Suppl 1:49-66.

3. Villa A, Hanna GJ. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *Curr Probl Cancer*. 2018 Jun 27. pii: S0147-0272(18)30107-7. [Epub ahead of print].
4. Laprise C, Franco EL. How oral sex behaviors can lead to cancer. *DST - J Bras Doenças Sex Transm* 2018; 30(1): 3-5.
5. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016; 42(6): 327-336.
6. Chaitanya NC, Allam NS, Gandhi Babu D B, Waghay S, Badam R K, Lavanya R. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *J Can Res Ther* 2016; 12: 969-74.
7. Tam S, Fu S, Xu L, Krause KJ, Lairson DR, Miao H, Sturgis EM, Dahlstrom KR. The epidemiology of oral human papillomavirus infection in healthy populations: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018; 82: 91-99.
8. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*. 2018; 16(1):110.
9. Schneider K, Grønhoj C, Holst CH, von Buchwald C. Therapeutic human papillomavirus vaccines in head and neck cancer: A systematic review of current clinical trials. *Vaccine* 2018; 36: 6594–6605.

CAPÍTULO 9

Inmunosupresión y cáncer oral. Otros factores etiopatogénicos en el cáncer

Gonzalo Hernández Vallejo

Catedrático de Universidad,
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas,
Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid

Rosa María López-Pintor Muñoz

Profesor Contratado Doctor,
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas,
Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Juan Carlos de Vicente Rodríguez

Catedrático de Universidad,
Departamento de Cirugía y Especialidades Médico Quirúrgicas,
Universidad de Oviedo

Objetivos

- Describir los estados de inmunosupresión que más frecuentemente se asocian a cáncer oral y los tipos de tumores observados.
- Describir sucintamente algunos factores genéticos en relación al cáncer oral.
- Presentar otros factores relacionados con el cáncer oral, en especial la inflamación asociada al traumatismo crónico y la higiene bucal.

Ideas relevantes

1. Los pacientes inmunosuprimidos como los trasplantados de órgano sólido y médula ósea, pacientes infectados por VIH y pacientes con anemia de Fanconi deben ser sometidos a un control riguroso por parte de su dentista, siendo de especial importancia el examen minucioso de la mucosa oral.
2. Las lesiones consideradas como potencialmente malignas deben ser eliminadas o controladas de forma minuciosa en los pacientes inmunosuprimidos para detectar cambios que indiquen transformación maligna.
3. Deben valorarse adecuadamente los traumatismos crónicos asociados a prótesis dentales

mal ajustadas, especialmente si cursan con úlceras.

Resumen

Los estados de inmunosupresión asociados a deficiencias primarias o secundarias se asocian significativamente a un incremento notable de tumores malignos, entre los que se encuentra el cáncer oral. Muchos de estos tumores se asocian a la presencia de virus oncogénicos, pero también a factores probablemente ligados a alteración en los sistemas de inmunovigilancia. Se ha descrito también la rápida progresión de lesiones potencialmente malignas hacia carcinoma oral, que obliga a planteamientos radicales en el sentido de eliminar estas lesiones o proceder a un seguimiento estricto de las mismas.

Los factores genéticos constituyen la piedra angular sobre la que radica la oncogénesis celular, siendo especialmente importantes algunos de ellos en el contexto del cáncer oral, bien actuando solos o en connivencia con otros factores. Por otra parte, la inflamación asociada al trauma repetido sobre la mucosa oral también parece jugar un papel importante en la génesis del cáncer oral.

Inmunosupresión y cáncer oral. Otros factores etiopatogénicos en el cáncer

1. Introducción

Como se ha analizado en capítulos previos los factores etiopatogénicos del cáncer oral (CO) son múltiples, siendo los más estudiados el tabaco, el alcohol, el virus del papiloma humano (VPH) y la dieta. En este capítulo nos centraremos en otros factores asociados al CO como son la inmunosupresión, los factores genéticos, el trauma y la inflamación continuada.

1.1. Inmunosupresión y cáncer oral

Los primeros datos de la relación entre las inmunodeficiencias y el cáncer se remontan a 1963 ¹, especialmente relacionadas con las inmunodeficiencias primarias, de las que se conocen más de 130 enfermedades, bien de base hereditaria o no ligadas a fármacos o SIDA (Tabla 1). Las inmunodeficiencias secundarias más importantes están asociadas a los tratamientos inmunosupresores tras el trasplante, al virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA) y a la infección por el virus linfotrópico para células T. La malignidad es, tras la infección, la primera causa de fallecimientos en estos grupos de pacientes y aunque existen claras evidencias de que la inmunosupresión conlleva un aumento significativo de la incidencia de cáncer, que puede llegar hasta el 50%, no se ha comprobado el hecho de si el sistema inmune reconoce cambios en las células cancerígenas propias que hagan abocar a estas a su destrucción. Muestra de ello es que la mayoría de los tumores asociados a la inmunosupresión, en especial los procesos linfoproliferativos, se asocian a la presencia de ciertos virus oncogénicos (virus de Epstein-Barr), es decir, que la depresión inmunológica antiviral sería probablemente la causa de esta mayor tasa de tumores. Otros ejemplos son las altas tasas de sarcoma de Kaposi (virus Herpes-8), cáncer de cérvix uterino (VPH) y hepatocarcinoma (virus de la hepatitis B y C) observados en esta población. Existe también muy poca evidencia de que el sistema inmune pueda erradicar lesiones potencialmente malignas, aunque se ha descrito el papel de algunas subpoblaciones linfocitarias en el reconocimiento y eliminación de células premalignas.

De los estados de inmunosupresión secundarios asociados al cáncer oral destacados, el SIDA (Tabla 2), asociado a infección por VIH, y aquellos asociados a la terapia inmunosupresora utilizada tras los trasplantes. El SIDA se ha relacionado con el sarcoma de Kaposi y ciertos tipos de linfoma no Hodgkin y se está observando un aumento de carcinoma orofaríngeo asociado a infecciones por VPH, cuyo riesgo es 3 veces mayor que en la población general ².

Tabla 1. Inmunodeficiencias primarias más frecuentes y tumores asociados

Inmunodeficiencia	Tumor asociado
Deficiencia inmune variable común	Linfomas Cáncer gástrico
Síndrome Hiper-IgE (Síndrome de Job)	Linfomas de células B
Candidiasis crónica mucocutánea	Cáncer de esófago Cáncer oral
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	Linfomas
Deficiencia de IgA	Cáncer de páncreas Hepatocarcinoma
Ataxia-telangiectasia	Linfomas Leucemia Cáncer de mama
Síndrome de Nijmegen	Linfomas
Síndrome de Wiscott-Aldrich	Linfomas
Desórdenes fagocíticos	Leucemia

Tabla 2. Factores asociados al cáncer oral en pacientes VIH

Factores asociados al Cáncer oral en pacientes VIH	
Disminución de los linfocitos CD4	
Infecciones por virus oncogénicos	VPH (asociado a carcinoma orofaríngeo) VEB (asociado a linfomas) VHH8 (asociado al Sarcoma de Kaposi)
Factores de riesgo clásicos del CO	Tabaco y alcohol

VPH, Virus del Papiloma Humano; VEB, Virus del Epstein Bar; VHH8, Virus Herpes Humano tipo 8

Los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) están inmunosuprimidos farmacológicamente y tienen un riesgo 2-3 veces mayor que la población general de sufrir cáncer, siendo su etiología multifactorial (Tabla 3). Los tumores más frecuentes son el cáncer de piel (no melanoma) y el linfoma no Hodgkin, seguidos de cáncer de vulva y vagina, anales, CO, riñón y otros tipos^{3,4}. El CO más frecuente en el TOS es el carcinoma de labio, con un riesgo 13-66 veces mayor que en la población general³, especialmente en varones de raza blanca con hábitos de tabaco, alcohol y expuestos a la radiación solar. En los TOS está invertido el cociente entre carcinomas basocelulares y carcinoma de células escamosas, a favor de los segundos y a la inversa que en la población general. La incidencia suele aumentar con la edad y el tiempo desde el trasplante y los pacientes trasplantados de hígado por cirrosis alcohólica tienen además mayor riesgo de sufrir cáncer orofaríngeo que los pacientes trasplantados de hígado por otra causa (Figuras 1 y 2), seguramente debido al mayor consumo previo de alcohol y tabaco⁵.

El CO también puede aparecer en pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea (TMO), especialmente asociados a la presencia de lesiones orales debidas a la enfermedad injerto contra el huésped (EICH), a recibir tratamiento previo de quimioterapia y/o irradiación corporal total y al tratamiento inmunosupresor para tratar la EICH (Tabla 4), siendo su probabilidad 35 veces mayor que la población general⁶.

Tabla 3. Factores etiológicos del cáncer oral en trasplantados de órgano sólido

Factores de riesgo del Cáncer oral en trasplantados de órgano sólido	
Inmunosupresión farmacológica	Reduce la capacidad para detectar y destruir células cancerosas
Infecciones por virus oncogénicos	VPH, VEB y VHH8 entre otros
Estimulación crónica del sistema inmune	
Efectos carcinogénicos de los inmunosupresores	Fármacos como la ciclosporina A, el tacrólimus, la azatioprina o los corticoides promueven la aparición de tumores. Otros como los inhibidores del mTOR (sirólimus y everolimus) tienen un efecto protector reduciendo la replicación celular y la angiogénesis
Factores de riesgo del CO previos o actuales	Edad avanzada, tabaco, alcohol y exposición luz ultravioleta
Factores relacionados con la enfermedad terminal que llevó al trasplante y su tratamiento	Tratamiento de hemodiálisis, infecciones, transfusiones...

VPH, Virus del Papiloma Humano; VEB, Virus del Epstein Bar; VHH8, Virus Herpes Humano tipo 8.

Tabla 4. Factores asociados al cáncer oral en trasplantados de médula ósea

Factores asociados al Cáncer oral en trasplantados de Médula ósea	
EICH con afectación oral	Lesiones liquenoides, atrofia y ulceración de la mucosa oral e hipofunción de las glándulas salivales
Tratamientos oncológicos previos	Quimioterapia e irradiación corporal total
Tratamiento inmunosupresor	Para el tratamiento de la EICH
Factores de riesgo del CO previos o actuales	Tabaco y alcohol

EICH: enfermedad injerto contra el huésped

Por todo ello, los pacientes trasplantados deben suprimir el tabaco y el alcohol y reducir la exposición solar utilizando protectores solares². Es necesario además realizar revisiones orales periódicas prestando especial atención a la presencia de lesiones potencialmente malignas, como la leucoplasia, que en presencia de un estado de inmunosupresión pueden rápidamente transformarse en un CO (Figuras 1 y 2)⁷.



Figura 1. Evolución de una leucoplasia a carcinoma de células escamosas en borde lateral derecho de la lengua en un paciente trasplantado de hígado por cirrosis alcohólica en 7 meses.



Figura 2. Evolución de una leucoplasia de suelo de boca a un carcinoma de células escamosas en una paciente trasplantada de hígado en un periodo de 14 meses.

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada, entre otras, por inmunodeficiencia y un aumento del riesgo de cáncer de la mucosa anogenital y oral (Tabla 5) que puede estar asociado a la inestabilidad cromosómica junto a una disminución en el mecanismo de reparación de los daños en el ADN.

Tabla 5. Factores asociados al cáncer oral en pacientes con Anemia de Fanconi

Factores asociados al Cáncer Oral en la Anemia de Fanconi	
Alteraciones genéticas	Enfermedad genética autosómica recesiva Inestabilidad cromosómica Disminución de la reparación de los daños en el ADN Cursa con anemia aplásica, pancitopenia progresiva, anomalías congénitas y aumento del riesgo de cáncer
Edad temprana	El CO aparece a una edad media de 26,5 años
Tratamientos previos de la enfermedad	TMO, tratamiento inmunosupresor y radioterapia corporal total
Localizaciones de riesgo	Lengua y encía

2. Otros factores etiopatogénicos del cáncer oral

2.1. Factores genéticos

El *Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network* publicó un análisis que incluyó la secuencia genómica y secuenciación de RNA de 279 cánceres de cabeza y cuello⁸. A partir de estos y otros estudios similares, se ha visto que las vías genéticas más frecuentemente alteradas en el cáncer de cabeza y cuello son las siguientes:

- **TP53 y CDKN2A.** El gen p53 codifica para la proteína p53, la cual actúa en la célula como un sensor de estrés. Si hay un bajo nivel de daño genético o este es reversible, p53 favorece el retorno a una situación normal, mediante una parada transitoria del ciclo celular que permite la reparación del material genético. Sin embargo, si el nivel de estrés es alto o irreversible, p53 determina una parada permanente del ciclo celular e induce la apoptosis. Las mutaciones de p53 han sido asociadas al desarrollo de tumores y el hábito tabáquico se asocia a un aumento de las mutaciones de p53.

- **EGFr, Ras y PI3K.** La sobreexpresión de EGFR es vista en más del 90% de los tumores de cabeza y cuello y se correlaciona con mal pronóstico y mayor frecuencia de recidiva local. Por su parte, PI3KCA se encuentra mutada en el 6% a 21% de los tumores y los genes de esta vía (PI3K) son los principales genes mutados en los tumores relacionados con la infección por el virus VPH.
- **Vía de señalización Notch.** Se han encontrado mutaciones inactivantes de Notch entre el 10% y el 19% de los tumores de cabeza y cuello, lo que sugiere que actúa como un supresor tumoral en él, si bien se comporta como un oncogén en tumores hematológicos.
- **Vías apoptóticas.** Una de las “habilidades” de las células tumorales la constituye su capacidad proliferativa y otra muy relevante, su capacidad para evadir la apoptosis (vía de las caspasas). En el cáncer de cabeza y cuello se han observado mutaciones en el gen de la caspasa 8 en el 8% a 9% de los tumores.
- **Eje PD-1, PD-L1.** En el microentorno tumoral, el PD-L1 expresado en las células tumorales se une al receptor inhibitor PD-1 de las células T activadas que infiltran el tumor, generando una señal que inhibe a los linfocitos T, impidiendo así la eliminación del tumor por el sistema inmune.

2.2. Factores traumáticos e inflamatorios

La influencia de determinados factores traumáticos que conllevan una inflamación crónica ha sido en ocasiones sugerida como potencialmente desencadenante o favorecedora de la aparición de cáncer oral y se ha sugerido que la mucosa traumatizada puede concentrar los diferentes carcinógenos, facilitar su penetración y favorecer así el desarrollo de cáncer.

El problema para establecer la relación entre el uso de las prótesis dentales y el CO es la gran cantidad de factores de confusión asociados, ya que el uso de las prótesis está ligado a la pérdida dentaria y ésta se asocia a mala higiene dental, tabaquismo, ingesta de alcohol, factores socioeconómicos, edad, dieta, etc, todos ellos conocidos agentes predisponentes para el CO. Uno de los estudios iniciales⁹ describió que el uso de prótesis no se asocia con la presencia de cáncer de vías aerodigestivas superiores, pero sí con la presencia de úlceras debidas a prótesis mal ajustadas (OR: 2,3, 95% IC: 1,2-4,6), lo que se asocia especialmente al cáncer de lengua (OR: 9.1, 95% IC: 1.9-43.4). Igualmente, el cepillado dental con una frecuencia inferior a una vez al día también se asoció al desarrollo de cáncer lingual (OR: 2.1, 95% IC: 1.0-4.3) y de otras zonas de la cavidad oral (OR: 2.4, 95% IC: 1.0-5.4). Un reciente metaanálisis¹⁰ indica que el uso de prótesis dentales se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer (OR: 1.42, 95% IC: 1.01-1.99), especialmente cuando dichas prótesis no están bien ajustadas (OR: 3,90, 95% IC: 2.48-6.13). Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de demostrar una asociación entre la presencia de prótesis y el desarrollo de CO en los rebordes alveolares edéntulos.

Estudios de úlceras orales traumáticas en animales han sugerido que éstas pueden actuar como factores promotores de CO en presencia de otros carcinógenos. La presencia de úlceras orales traumáticas asociadas a la administración de un carcinó-

geno como el 7,12-dimetil-benzantraceno (DMBA) induce una mayor cantidad de CO que si se administra el carcinógeno en ausencia de úlceras¹¹. Por otra parte, se ha observado que la irritación crónica derivada de factores dentales no es un factor de riesgo importante para el desarrollo de lesiones potencialmente malignas. Asimismo, las infecciones orales repetidas, especialmente las ocasionadas por VHS1 se han asociado a CO.

La higiene oral puede tener un efecto protector en el desarrollo de cáncer de vías aerodigestivas superiores¹² y la higiene oral defectuosa es un factor de riesgo para CO (OR:5,3), al igual que la ausencia de más de 20 dientes, presencia de más de 5 dientes en mal estado y prótesis mal ajustadas.

Bibliografía

1. Page AR, Hansen AE, Good RA. Occurrence of leukemia and lymphoma in patients with agammaglobulinemia. *Blood* 1963; 21:197-206.
2. Chew EY, Hartman CM, Richardson PA, Zevallos JP, Sikora AG, Kramer JR, Chiao EY. Risk factors for oropharynx cancer in a cohort of HIV-infected veterans. *Oral Oncology* 2017; 68:60-66.
3. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncology* 2011; 47:68-71.
4. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplantation Reviews* 2018; 32:218-24.
5. Vallejo GH, Jiménez CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 56:87-99.
6. Weng X, Xing Y, Cheng B. Multiple and Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity After Graft-Versus-Host Disease. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2017; 75:1899-1905.
7. Hernández G, Arriba L, Jiménez C, Bagán JV, Rivera B, Lucas M, Moreno E. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol* 2003; 39:87-90.
8. Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, Fakhry C, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011; 333:1154-57.
9. Velly AM, Franco E, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 1998; 34:184-291.
10. Manoharan S, Nagaraja V, Eslick GD. Ill-fitting dentures and oral cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014; 50:1058-1061.
11. Pérez MA, Raimondi AR, Itoiz ME. An experimental model to demonstrate the carcinogenic action of oral chronic traumatic ulcer. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:17-22
12. Sato F, Oze I, Kawakita D, Yamamoto N, Ito H, Hosono S, Suzuki T, Kawase T, Furue H, Watanabe M, Hatooka S, Yatabe Y, Hasegawa Y, Shinoda M, Ueda M, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K. Inverse association between toothbrushing and upper aerodigestive tract cancer risk in a Japanese population. *Head Neck.* 2011; 33:1628-37.

CAPÍTULO 10

Desórdenes orales potencialmente malignos. Concepto y clasificación

María José García-Pola Vallejo

Profesor Titular. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Universidad de Oviedo.

Alicia Gonzalez Mourelle

Médico Adjunto. Servicio de Cirugía Maxilofacial. CHUAC.

Javier Seoane Romero

Médico. Alumno Doctorado Internacional
Universidad Santiago de Compostela.

Objetivos

- Desarrollar la evolución histórica del concepto de lesión y condición precancerosa, precáncer oral y desorden potencialmente maligno.
- Enumerar la clasificación de los desórdenes potencialmente malignos.

Ideas

1. El concepto de los desórdenes orales potencialmente malignos reúne a una serie de enfermedades con un potencial diferente de malignización, debido fundamentalmente en unos casos a los hábitos tóxicos del paciente y en otros a las características propias de la enfermedad.
2. La prevalencia de estas enfermedades difiere ampliamente, y ello es determinado esencialmente por factores demográficos, patogénicos y geográficos.
3. La inclusión de algunas enfermedades en este contexto puede variar en el tiempo, de la misma manera que algunas de ellas se mantienen

como desórdenes potencialmente malignos debido al soporte histórico.

Resumen

Presentamos la trayectoria histórica del concepto de precáncer, y se aportan dos relevantes clasificaciones, una proporcionada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2005 y otra la elaborada por un grupo de expertos en el mismo año en un workshop celebrado en Londres. La primera emplea el término de lesiones precursoras y estados precursoras, y la segunda el de desórdenes orales potencialmente malignos. Ambas clasificaciones señalan a las enfermedades que poseen un factor de riesgo de malignizar, sin embargo su nomenclatura difiere en el sentir de que cada una tiene un potencial de malignización. Estas enfermedades son la eritroplasia, leucoplasia, el liquen plano oral, la fibrosis oral submucosa, el lupus eritematoso, la queratosis actínica, el xeroderma pigmentoso, la epidermólisis bullosa distrófica, la sífilis y el déficit de hierro. En la segunda clasificación se incluye la lesión del paladar al fumar de forma invertida y la disqueratosis congénita.

Desórdenes orales potencialmente malignos. Concepto y clasificación

Al referirnos a los desórdenes potencialmente malignos de la mucosa oral, para su mejor comprensión, debemos de hacer una breve introducción histórica y semántica de dicha terminología.

Las nomenclaturas de *precáncer*, *preneoplasia* y *premaligna* son empleadas para referirse a un conjunto de enfermedades que tienen alguna probabilidad de evolucionar hacia el cáncer. Ello se argumenta principalmente, en base a investigaciones de diseño longitudinal, al diagnóstico concomitante del cáncer junto a estas lesiones, e incluso a estudios genéticos que las vincula con el cáncer.

En el año 1972 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación, en relación a la delimitación de las lesiones precancerosas, enumerando aquellas que con más frecuencia podían desarrollar un cáncer oral. Con esta finalidad se diferenció clínicamente el concepto de Lesión precancerosa y Condición precancerosa, quedando ambas definidas. Así se transmitía que la *lesión precancerosa* es un tejido de morfología alterada, más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal, y cuyos ejemplos mencionados eran la eritroplasia y la leucoplasia. Y, la *condición precancerosa* es un estado generalizado, o enfermedad, que se asocia con un riesgo significativamente mayor de cáncer, citando algunos ejemplos como la sífilis, la disfagia sideropénica y la fibrosis submucosa bucal.¹

Más recientemente, en el año 2005, la OMS, a través del compendio “Head and Neck Tumors” sugería el término de *lesiones precursoras*, para referirse a las alteraciones del epitelio que con mayor probabilidad evolucionan hacia un carcinoma de células escamosas.² Etimológicamente “precursor” deriva de la palabra latina “*praecursor*” cuyo significado da a entender *el que corre delante de otro o, el que precede*. Debido a esta apreciación, es posible que el término de “pre” o “precursor” evoque la idea de que todas las lesiones precursoras están inequívocamente asociadas al futuro desarrollo del carcinoma oral de células escamosas (COCE).³ La incertidumbre del empleo de este vocablo surge cuando al analizar su evidencia, esta pone de manifiesto que no todas las lesiones *precursoras* tienen la misma capacidad de malignizar, ni siempre van a malignizar.

Como ejemplos de lesiones epiteliales precursoras, la OMS en la mencionada tipificación, justificado por su aspecto cromático, cita y cataloga, a las lesiones blancas (leucoplasia), lesiones rojas (eritroplasia) y lesiones mixtas, rojas y blancas (la leucoplasia moteada). Se hace especial referencia a la leucoplasia verrugosa proliferativa por incluir en su diagnóstico además del aspecto clínico e histológico, su progresión. Las condiciones precancerosas quedan de nuevo definidas como estados generalizados que se asocian a un incremento de riesgo de desarrollar un COCE. Como ejemplos se enumeran al liquen plano oral, la fibrosis oral submucosa, el lupus eritematoso, el xeroderma pigmentoso y la epidermólisis bullosa distrófica. Además, se señalan las deficiencias de hierro y a la sífilis terciaria, aun cuando la relación con el COCE, en la primera ha disminuido y con la segunda, en gran medida pesa su criterio

histórico. Igualmente se plantea la atención de las reacciones liquenoides como estado precursor del cáncer (Figura 1).²

En base a que la interpretación del vocablo “precáncer” o “precursor” puede ser algo confuso, un grupo de expertos en un *workshop* (taller) celebrado en Londres también en el año 2005 sugirió la expresión de *desorden potencialmente maligno* (*potentially malignant disorders*), si bien en castellano debería de emplearse, “*trastornos orales potencialmente malignos*”.⁴ Es una expresión, que no ha quedado definida como tal, pero hace referencia a las diferentes manifestaciones clínicas que pueden, por su riesgo, desarrollar un cáncer oral. El termino “*desorden*” (trastorno), abarca la lesión y estado, sin que implicase un padecimiento previo localizado, argumentado en que en ocasiones la aparición de un COCE es ajena a la localización anatómica de la lesión precursora. Y, la palabra “*potencialmente*” pretende significar capacidad o posibilidad de existir, pero que aún no se halla, es decir que tiene la facultad de evolucionar hacia un cáncer. En esta clasificación se incluyen además de las lesiones aportadas por la OMS (2005), la del paladar desarrollada por el hábito de fumar de forma invertida y la disqueratosis congénita, y no se menciona al xeroderma pigmentoso (Figura 1).⁵

Figura 1.- Clasificación clínica del precáncer oral

Organización Mundial de la Salud (2005)	Warnakulasuriya, et al (2007)
LESIONES PRECURSORAS	TRASTORNOS POTENCIALMENTE MALIGNOS
<ul style="list-style-type: none"> • Eritroplasia • Leucoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritroplasia • Leucoplasia • Liquen plano oral • Lupus eritematoso • Fibrosis oral submucosa • Desórdenes hereditarios • Disqueratosis congénita • Epidermolisis bullosa • Queratosis actínica • Lesiones en paladar por fumar invertido • Epidermolisis bullosa
CONDICIONES PRECURSORAS	
<ul style="list-style-type: none"> • Liquen plano oral • Lupus eritematoso • Queratosis actínica • Déficit de hierro • Xeroderma pigmentoso • Sífilis • Fibrosis oral submucosa 	

Estas clasificaciones, no evitan que se contemple en diferentes artículos otras manifestaciones que evolucionan al cáncer como son la enfermedad de injerto contra el huésped, o la queilitis glandular.^{6,7}

Otra cuestión es que la prevalencia de las mismas difiere ampliamente, y ello es determinado fundamentalmente por factores demográficos, patogénicos y geográficos. Se estima que la prevalencia media de los desórdenes potencialmente malignos es de un 4.47% entre la población general.⁸ Sin embargo de forma individual la prevalencia de cada desorden potencialmente maligno varía, por ejemplo, se ha documentado que la prevalencia de la eritroplasia es inferior al 1%. En la última revisión sistemática se concluye que la más frecuente es la fibrosis oral submucosa debido a

su vínculo con el hábito tabáquico de betel, seguida de la leucoplasia. Son más comunes en el género masculino, y en poblaciones Asiáticas, de América del Sur y del Caribe.

Previamente mencionábamos que no todas las entidades noxológicas tienen el mismo potencial de desarrollar un cáncer, comprometido no sólo por su condición clínica y patogénica sino, por su topografía, o por la histología que la defina. Así la malignización del lupus eritematoso discoide se ha descrito solo cuando la localización es labial,⁷ por el contrario otras lesiones, habitualmente entre las eritroplasias, en el momento de su diagnóstico ya se presentan anatomopatológicamente como displásicas o como un verdadero COCE.⁵

Bibliografía

1. Pindborg JJ. Cáncer y Precáncer Bucal. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1980, pp:29-30.
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005. World Health Organization Classification of Tumours; pp:140, 177-181.
3. Sarode SC, Sarode GS, Tupkari JV. Oral potentially malignant disorders: A proposal for terminology and definition with review of literature. J Oral Maxillofac Pathol. 2014; 18(Suppl 1):S77-80.
4. Aguirre-Urizar JM, Mosqueda-Taylor A. Letter to the Editor: Use of some inappropriate terms in Spanish in Oral Medicine and Pathology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 1;21(2):e185-6.
5. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2007;36(10):575-80.
6. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(6):582-590.
7. Reiter S, Vered M, Yarom N, Goldsmith C, Gorsky M. Cheilitis glandularis: clinico-histopathological diagnostic criteria. Oral Dis. 2011;17(3):335-9.
8. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2018;47(7):633-40.

CAPÍTULO 11

Displasia Epitelial Oral

Pablo Aguirre Echevarria

Profesor Asociado de Anatomía Patológica.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Donostia. Universidad del País Vasco/EHU.

José Manuel Aguirre Urizar

Catedrático de Estomatología.
Departamento de Estomatología II.
Universidad del País Vasco/EHU.

Objetivos

- Definir el concepto de Displasia epitelial oral.
- Exponer las características que condicionan el diagnóstico histopatológico de Displasia epitelial oral y su gradación.
- Determinar el valor pronóstico de la Displasia epitelial en relación con la transformación maligna de las lesiones de la mucosa oral.

Ideas Relevantes

1. La displasia epitelial es un dato morfológico histopatológico pronóstico de la posible malignización de una lesión de la mucosa oral. Su valoración sigue siendo el dato predictivo más importante en relación con el riesgo de transformación maligna en un carcinoma de células escamosas.
2. La valoración y la gradación de la displasia epitelial oral son datos subjetivos que muestran una gran variabilidad. El sistema binario de gradación puede mejorar la capacidad predictiva del diagnóstico histopatológico de la displasia epitelial.

3. En todas las lesiones de la mucosa oral es fundamental realizar una buena correlación clinicopatológica para poder obtener un diagnóstico final correcto y adoptar la terapéutica más adecuada.

Resumen

La displasia epitelial oral (DEO) es una alteración morfológica del epitelio mucoso que está relacionada con el riesgo de transformación maligna de las lesiones de la mucosa oral. No es un dato clínico ni una lesión clínica, es un dato histopatológico que se debe valorar siempre en todos los trastornos orales potencialmente malignos, dada su trascendencia pronóstica. La valoración y gradación de la DEO son datos subjetivos que muestran una gran variabilidad. No obstante, la DE sigue siendo el “patrón oro” en la valoración predictiva de las enfermedades de la mucosa oral. El sistema binario de gradación separa las lesiones con DEO en “bajo grado” y “alto grado” y les confiere un diferente riesgo de malignización. Una buena relación clinicopatológica es fundamental en patología de la mucosa oral, para poder obtener un diagnóstico final correcto y adoptar una terapéutica adecuada.

Displasia Epitelial Oral

Introducción. Concepto

La displasia epitelial (DE) de la mucosa oral es una alteración morfológica del epitelio escamoso, indicativa de la existencia de alteraciones en la maduración y en la proliferación epitelial, que está relacionada con el riesgo de malignización de las lesiones que la presentan. Se trata de un dato histopatológico global que nos informa sobre la existencia de una combinación variable de aspectos microscópicos anormales en el epitelio oral causados por acumulación de cambios genéticos. No es un dato clínico ni una lesión clínica, es un dato histopatológico que se debe valorar siempre y que debe aparecer en los informes de biopsias de todos los trastornos de la mucosa oral, dada su trascendencia pronóstica¹⁻⁴.

Los términos “atípico”, “anaplásico”, “displásico”, etc., no deben ser utilizados como datos diagnósticos finales para referirse a las alteraciones displásicas. Tampoco debe utilizarse la denominación “displasia liquenoide”, que se refiere a la existencia de un infiltrado inflamatorio crónico “en banda”, mal llamado “liquenoide”, en biopsias que presentan DE. En estos casos, este infiltrado no es el de un proceso inflamatorio liquenoide, ya que se trata de un infiltrado de inmunovigilancia tumoral. Por ello, no debe realizarse el diagnóstico de “lesión con displasia liquenoide” ya que puede dar una falsa idea de benignidad al clínico y promover una actitud terapéutica inapropiada (Figura 1). El diagnóstico histopatológico de DE en las lesiones de la mucosa oral, no debe tener ningún añadido, mas allá de su grado¹.

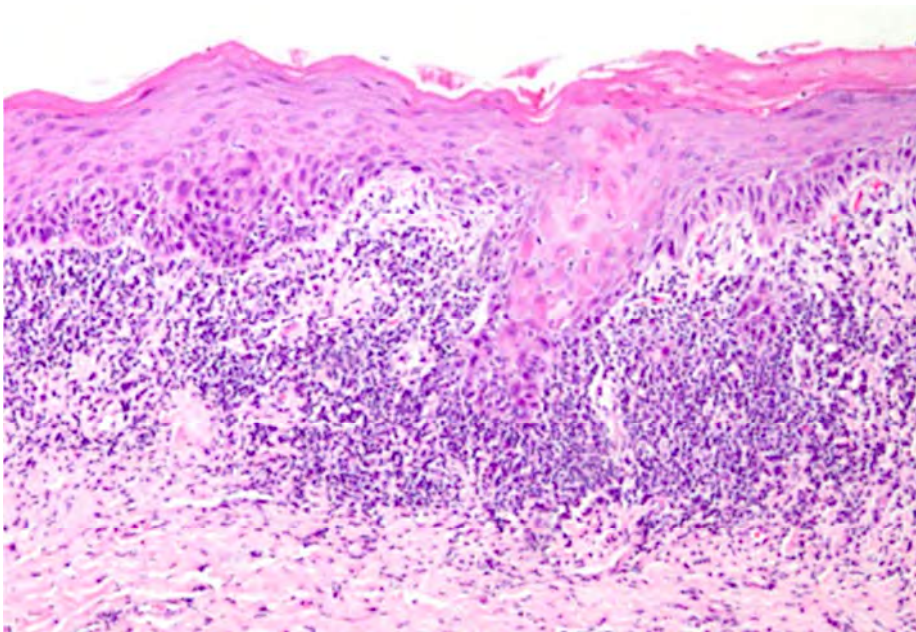


Figura 1. Displasia epitelial asociada a un infiltrado inflamatorio crónico en el corion.

En patología de la mucosa oral el análisis histopatológico con la valoración de la DE siguen siendo el “*patrón oro*” de las pruebas diagnósticas en relación con su pronóstico. Como regla general se considera que un paciente que muestra DE en una biopsia de la mucosa oral tiene hasta 5 veces más riesgo de desarrollar un carcinoma de células escamosas que uno que no la presenta ¹⁻⁴.

Gradación de la Displasia epitelial oral

La valoración de la DEO es un proceso subjetivo dependiente del especialista patólogo, sin que existan todavía datos calificables ni cuantificables que permitan hacerlo de un modo objetivo. No disponemos de marcadores definitivos que nos señalen su existencia o no y lo que es más importante, nos permitan pronosticar su evolución. La presencia de DEO no es siempre sinónimo de malignización de una lesión ya que menos del 15% de las lesiones orales con DE se van transformar en un carcinoma y hasta un 25% de los procesos orales reactivos benignos pueden mostrar datos de DE en el análisis histopatológico ^{1,2}. Muchos aspectos reparativos o regenerativos del epitelio mucoso pueden ser indistinguibles de las alteraciones presentes en una verdadera DE. Estas circunstancias nos vuelven a demostrar la importancia de realizar siempre una buena correlación clinicopatológica para poder alcanzar un diagnóstico correcto en la gran mayoría de las enfermedades orales.

El análisis de la DE es un proceso analítico que muestra una gran variabilidad inter e intraobservacional, al tratarse de una actividad subjetiva que resulta imposible de calibrar por el momento. Una idea de esta subjetividad y variabilidad se reconoce en el estudio clásico de Holmstrup y cols.⁵, que estudiaron lesiones orales en las que el 71% mostraba DE y otras en las que solo un 12% la mostraba. En el análisis de regresión en relación con la malignización de estas lesiones, no fueron significativos los datos de la presencia ni del grado de DE. Esto nos indica que la presencia de DE en una biopsia incisional de una lesión de la mucosa oral puede no ser representativa del comportamiento total de la lesión. Por ello, lo razonable es realizar varias biopsias en lesiones orales grandes o que muestran diferentes aspectos clínicos.

En 2005 la OMS/WHO ³ exponía 5 situaciones histopatológicas en el análisis de la DE de la mucosa oral: la hiperplasia de células escamosas, la displasia leve, la displasia moderada, la displasia severa y el carcinoma *in situ*. Siguiendo la clasificación utilizada para las lesiones del cérvix uterino, clásicamente esta gradación se basaba en la presencia de alteraciones histopatológicas arquitecturales y citológicas y su distribución en el espesor del epitelio (Tabla 1) (Figura 2). Tratando de mejorar el diagnóstico de la DEO se han realizado múltiples propuestas de clasificación y gradación, algunas claramente anecdóticas y fuera de la evidencia y otras con una aplicación muy específica para ciertas localizaciones ¹⁻³.

En 2006 Kujan y cols.⁶ valoraron los parámetros de la OMS/WHO para la DEO, agrupándolos, lo que les permitió proponer dos situaciones: La DEO de “Bajo riesgo” para aquellas lesiones displásicas que presentaban menos de 4 datos arquitecturales y menos de 5 citológicos (Figura 3) y la DEO de “Alto riesgo” para las lesiones displásicas que presentaban más de 4 datos arquitecturales y más de 5 citológicos (Figura 4). Aplicando esta regla, pudieron observar grandes diferencias en relación con el

riesgo de transformación maligna entre las lesiones con un tipo u otro de DEO, mostrando una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%.

Recientemente la OMS/WHO ⁴ sugiere la adopción de este sistema binario de gradación, señalando que la “DE de Bajo riesgo” correspondería a la DE leve y a parte de la DE moderada y la “DE de Alto grado” a la DE moderada mas intensa y a la DE severa. En esta propuesta el problema diagnóstico mas importante radica en definir si hay o no DE y por otro lado en la valoración del nivel de la DE moderada que nos va a condicionar en que grado clasificarla. El valor pronóstico de esta gradación binaria de la DEO necesita ser validada en estudios prospectivos bien proyectados que nos permitan obtener evidencia científica sobre su validez pronostica.

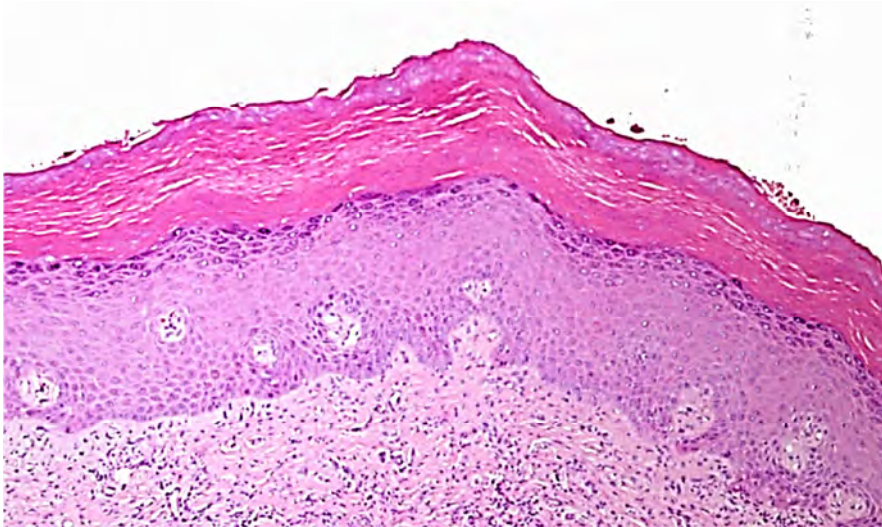


Figura 2. Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis y ausencia de datos de displasia epitelial.

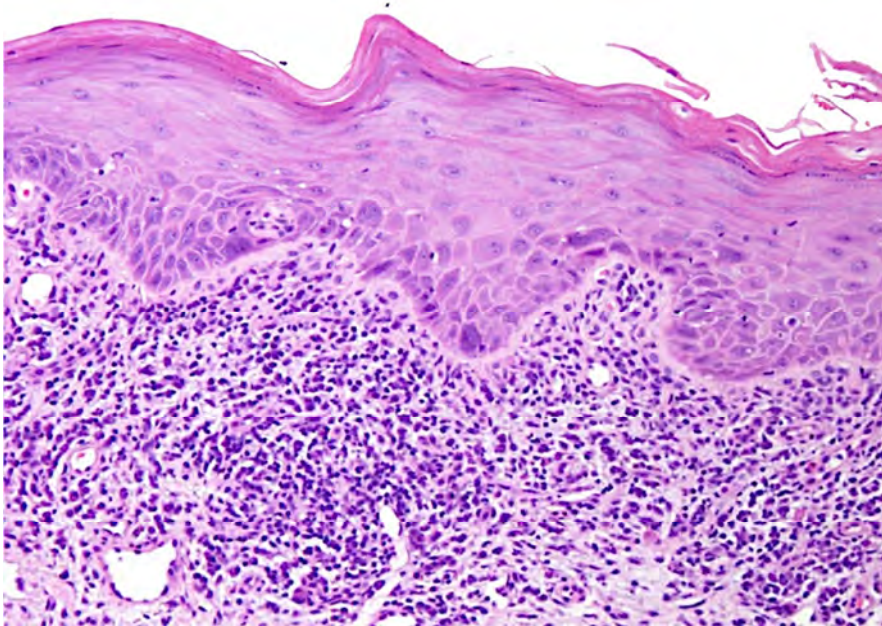
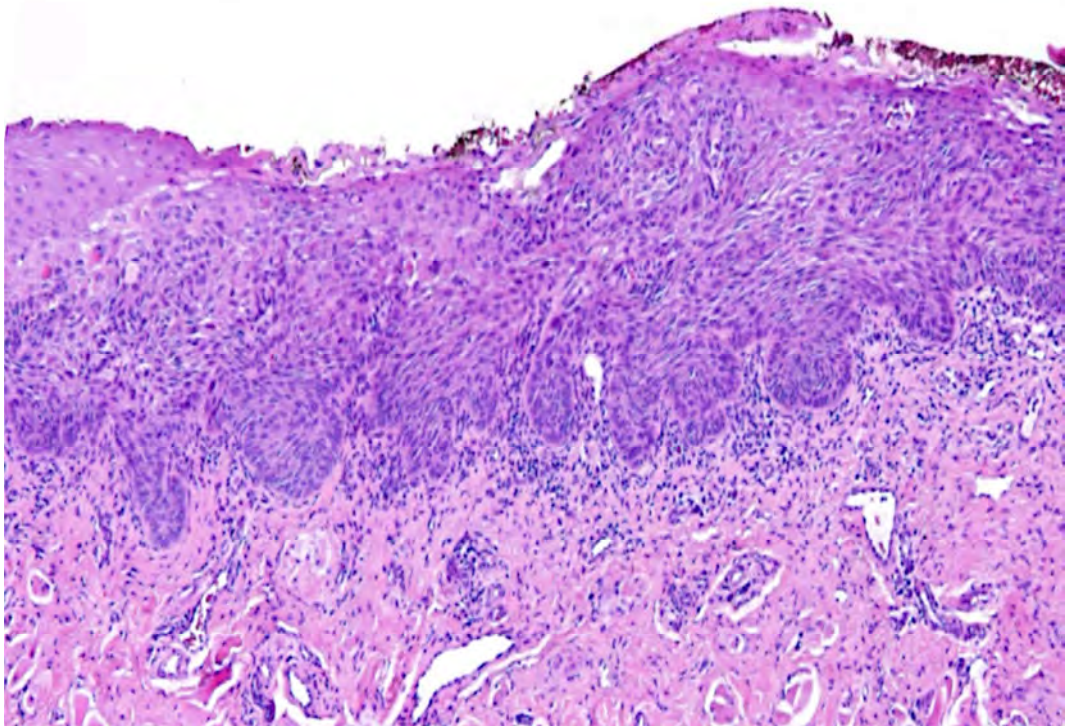


Figura 3. Displasia epitelial moderada (Bajo riesgo).

Tabla 1. Criterios histopatológicos diagnósticos de la displasia epitelial oral (DEO) ^{4,5}.

Datos arquitecturales	Datos citológicos
1. Estratificación epitelial irregular.	1. Variación anormal en el tamaño nuclear.
2. Pérdida de polaridad de las células basales.	2. Variación anormal en la forma nuclear.
3. Crestas epiteliales anómalas (en gota, bulbosas,...).	3. Variación anormal en el tamaño celular.
4. Aumento del número de mitosis.	4. Variación anormal en la forma celular.
5. Mitosis superficiales anormales.	5. Aumento en la proporción núcleo/citoplasma.
6. Queratinización prematura de células aisladas.	6. Mitosis atípicas.
7. Perlas de queratina dentro de las crestas.	7. Aumento del número/tamaño nucléolos.
8. Pérdida de cohesión de las células epiteliales.	8. Hiperchromatismo.

**Figura 4.** Displasia epitelial severa (Alto riesgo).

Valor pronóstico de la Displasia epitelial oral

La hipótesis de partida del valor pronóstico de la DE sería que cuanto mayor presenta mayor será la posibilidad de transformación maligna de la lesión. No obstante, esta premisa es controvertida y no siempre se cumple, ya que lesiones orales sin DE también pueden evolucionar hacia un carcinoma de células escamosas. Por ello, aunque en general se considere que hasta un 50% de las leucoplasias orales muestran algún grado de DE, no todas sufren una transformación maligna, ya que una gran mayoría van a tener un comportamiento benigno ^{1,2}. No existe todavía ningún dato clínico, exploratorio, analítico, etc., que sea capaz de predecir en todos los casos el comporta-

miento de los trastornos orales potencialmente malignos. Por ello, debemos seguir considerando a la DE, como el mejor dato de que disponemos actualmente en la práctica diaria para predecir la posible progresión de una lesión de la mucosa oral hacia un carcinoma de células escamosas. En consecuencia, la DE continúa siendo el dato más importante, el “patrón oro”, con el que comparar el resto de los posibles marcadores predictivos en patología de la mucosa oral, incluyendo los moleculares.

La influencia del grado de la DE sobre la tasa de transformación maligna es variable, así en las DE severas la tasa media de transformación maligna sería sobre el 20%, pero con un amplio intervalo que llega hasta el 50%. En las DE moderadas el potencial de transformación maligna sería menor del 15% y lógicamente, serían las DE leves las que presentarían un bajo riesgo de malignización, menor del 5%².

Aplicando el sistema binario de gradación sugerido por la OMS/WHO⁴ las diferencias son mayores, ya que el 15,1% de las lesiones con DE de Bajo riesgo se malignizarían, frente al 80% en las que presentaban una DE de Alto riesgo⁶.

Realizar la gradación de la DEO es muy importante dado que puede tener consecuencias terapéuticas trascendentales para los pacientes. Las lesiones orales con DE de Alto grado deberían ser eliminadas quirúrgicamente con márgenes de seguridad, siempre que sea posible, y analizadas histopatológicamente en su totalidad, realizando después un control periódico de por vida. Las lesiones orales con DE de Bajo grado se deberían valorar clinicopatológicamente de un modo cuidadoso, eliminándolas quirúrgicamente con márgenes de seguridad si es posible, o en caso contrario realizando una estrecha vigilancia periódica de por vida, con repetición periódica de biopsias incisionales.

Bibliografía

1. Aguirre Echebarría P, Aguirre Urizar JM. Displasia epitelial. Concepto y significación. *Av Odontoestomatol* 2008; 24: 81-88.
2. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 127-133.
3. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, El-Naggar A, Westra W, Califano J, et al. Epithelial precursors lesions. En: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D Eds. *Pathology & Genetics Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press-WHO Press, 2005, pp 177-179.
4. Reibel J, Gale N, Hille J, Lingen M, Muller S, Sloan P, et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. En: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Sliotweg PJ Eds. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC, 2017, pp 112-115.
5. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006; 42: 461-74.
6. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 2006; 42: 987-93.

CAPÍTULO 12

La biopsia oral en el diagnóstico del cáncer

Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Profesor Titular. Medicina Bucal.
Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla

Isabel Gallardo Castillo

Profesora Asociada. Medicina Bucal.
Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla

María José Cobos Fuentes

Profesora Asociada. Medicina Bucal.
Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla

Objetivos docentes

- Ser conscientes del papel del dentista en el diagnóstico precoz del cáncer oral.
- Conocer las características clínicas de las lesiones sospechosas de malignidad que deben ser biopsiadas.
- Saber las características, principios y recomendaciones de las biopsias en el diagnóstico del cáncer oral.

Ideas relevantes

1. La biopsia constituye un procedimiento eficaz en el diagnóstico de la patología buco-facial, formando parte de la práctica profesional del dentista general.
2. En la actualidad, el diagnóstico del cáncer oral sigue estando basado en la historia clínica y en la práctica de una biopsia de las lesiones orales en las que se sospeche su naturaleza maligna.
3. La biopsia incisional es la técnica de elección para el diagnóstico de las lesiones sospechosas

de malignidad y de las lesiones precancerosas extensas. La biopsia escisional estaría indicada en los desórdenes potencialmente malignos (DPM) de pequeño tamaño (generalmente menores de 1 cm.) en los que es posible su extirpación completa con un margen de tejido sano de 2-3 mm. alrededor de toda la lesión.

Resumen

La biopsia constituye un procedimiento eficaz en el diagnóstico de la naturaleza, extensión y severidad de la mayoría las lesiones en el área buco-facial, formando parte de la actividad profesional del dentista. Se revisan las indicaciones de la biopsia oral en el diagnóstico del cáncer oral, señalando las características clínicas de las lesiones sospechosas de malignidad y de los DPM, orientado especialmente a un diagnóstico temprano de la enfermedad.

En referencia al tipo de biopsia, incisional y escisional, se analizan sus aplicaciones y características, destacando el papel fundamental de la biopsia incisional en el diagnóstico del cáncer oral.

La biopsia oral en el diagnóstico del cáncer

1. Introducción

Más del 90% de los cánceres de la cavidad oral y orofaringe son carcinomas orales de células escamosas (COCE). En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad en las que suele haber una diseminación a los linfáticos, permaneciendo la tasa global de supervivencia a los 5 años en torno al 50%. Sin embargo, el diagnóstico precoz de lesiones localizadas sin metástasis mejora significativamente la supervivencia del paciente y disminuye la morbilidad inherente al tratamiento¹.

La accesibilidad de la cavidad bucal permite el diagnóstico del cáncer oral en fases tempranas, máxime cuando en una gran proporción de casos, está precedido por cambios premalignos de la mucosa detectables clínicamente, principalmente como leucoplasias y eritroplasias.

La importancia de la biopsia en la práctica odontológica alcanza su mayor significado en lo referente al diagnóstico del cáncer oral. Si bien, la exploración clínica es un método efectivo de detección que permite un diagnóstico de sospecha de la malignidad de una lesión, la biopsia constituye en la actualidad el procedimiento indicado para establecer el diagnóstico definitivo de cáncer².

2. Indicaciones de la biopsia oral en el diagnóstico del COCE

La biopsia consiste en la obtención, mediante un procedimiento quirúrgico, de un fragmento o muestra de un tejido de un organismo vivo, para su examen microscópico. Además de permitir alcanzar un diagnóstico definitivo en numerosas patologías (tabla1), es de utilidad indiscutible para determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión.

La indicación de la biopsia oral ha de estar precedida de una historia clínica completa, en la que valoraremos los factores de riesgo para el COCE, principalmente la edad superior a los 40 años, el hábito tabáquico, la ingesta de alcohol, la exposición a la radiación UV, la infección por VPH, la presencia de inmunosupresión y los antecedentes de cáncer de localización oral o extraoral, preferentemente del tracto aerodigestivo superior.

Las características morfológicas de la lesión han de ser recogidas minuciosamente, siendo aconsejable su representación en un diagrama topográfico estándar y el registro fotográfico de la misma. Esto último es especialmente útil para la moni-

zación del aspecto clínico y de la localización de los desórdenes potencialmente malignos (DPM).

Tabla 1. Indicaciones generales para la biopsia oral. Modificado de la propuesta de la Asociación Europea de Medicina Oral (EAOM)⁷.

Indicaciones:

- Lesiones sospechosas de malignidad, lesiones precancerosas y ulceraciones crónicas de causa desconocida.
- Diagnóstico de ciertos trastornos sistémicos (Ejem.: amilodosis y síndrome de Sjögren).
- Lesiones aparentemente inflamatorias que no mejoran en las dos semanas posteriores a la eliminación de los irritantes locales.
- Lesiones que interfieren con la función oral (hiperplasias fibrosas, tumoraciones óseas, etc.)
- Lesiones de etiología desconocidas, particularmente cuando se asocian con dolor, parestesia o anestesia.
- Tumoraciones intersticiales linguales, bucales o labiales.
- Lesiones óseas radiotransparentes o radiopacas.

No es necesario realizar una biopsia de las estructuras normales, lesiones irritativas / traumáticas que responden a la eliminación de un supuesto irritante local, lesiones inflamatorias o infecciosas que respondan a tratamientos locales específicos. No se deben realizar biopsias por incisión en las sospechas de lesiones angiomasas, ni en las lesiones sospechosas de melanoma.

En este sentido, la biopsia oral estaría indicada en las lesiones sospechosas de malignidad y en los DPM, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones³:

- Las lesiones iniciales del cáncer oral tienen una apariencia clínica variable, pudiendo presentarse como una úlcera, un área blanca o roja, un nódulo o una fisura. Son lesiones persistentes, asintomáticas, menores de 2 centímetros y de causa incierta.
- La queilitis actínica crónica es el DPM más frecuente. La aparición en estos pacientes de lesiones erosivas, eritoleucoplásicas o queratósicas persistentes, principalmente en la unión cutáneo mucosa del labio inferior, lateralmente a la línea media, son indicativos de una biopsia.
- Respecto a los DPM intraorales, a pesar de que la leucoplasia es la lesión más frecuente, la eritroplasia o las leucoplasias con un componente eritroplásico son las que encierran un mayor riesgo de malignización⁴.
- Aunque el COCE puede presentarse en cualquier localización, deben alertarnos especialmente que las lesiones asientan en áreas consideradas de alto riesgo para el cáncer oral, como son la cara ventrolateral de los dos tercios anteriores de la lengua, el suelo de la boca o el complejo paladar blando-úvula-pilares amigdalinos.
- En una lesión, se consideran signos indicativos de malignidad: la presencia de induración o de fijación a los tejidos subyacentes, los cambios en la apariencia de los DPM anteriormente diagnosticados (aparición de áreas eritematosas o erosivas, márgenes exófticos o elevados, superficie granular, etc.), el crecimiento rápido o que una lesión asintomática empiece a producir molestias, parestesias o dolor.
- Las úlceras sin causa aparente que no muestran tendencia a cicatrizar en el curso de 2 semanas deben ser biopsiadas, ante la sospecha de una neoplasia maligna.

Tabla 2. Indicación de la biopsia oral en el diagnóstico precoz del cáncer oral.

HISTORIA CLÍNICA. Factores de riesgo para el COCE.

- Edad superior a los 40 años
 - Hábito tabáquico / ingesta alcohol
 - Exposición a la luz UV (labio)
 - Mal estado bucodental / prótesis
 - Infecciones virales (HPV) / Candidiasis
 - Inmunosupresión
 - Antecedentes de Cáncer
-

EXPLORACIÓN. Características clínicas de las lesiones sospechosas de malignidad.

- Lesiones persistentes de causa incierta
 - Inicialmente asintomáticas y menores de 2 cm
 - Queilitis actínica (labio)
 - Leucoplasia / eritroplasia
 - Induración / Fijación a tejidos adyacentes
 - Cambios apariencia / aparición de síntomas
 - Localización "área alto riesgo"
-

2.1. Tipos de biopsia en el diagnóstico del cáncer oral

Básicamente se consideran dos tipos de biopsias, la incisional y la escisional. La biopsia incisional consiste en la toma de una muestra representativa de la lesión y el tejido adyacente normal para realizar un diagnóstico definitivo antes del tratamiento. La biopsia escisional consiste en la extirpación quirúrgica completa de la lesión, siendo su finalidad diagnóstica y terapéutica.

Es motivo de discusión la posibilidad de que la biopsia incisional en pacientes con COCE pueda aumentar el riesgo de metástasis⁵. Sin embargo, se acepta que la biopsia incisional es la técnica más apropiada para diagnosticar las lesiones sospechosas de malignidad. En un estudio poblacional a partir de datos del Registro de Cáncer de Australia, ninguno de los tipos de biopsia, incisional y escisional, se asoció con la supervivencia ni con la recurrencia a los 5 años en pacientes con COCE en estadio I ó II, apoyando que la biopsia incisional puede ser un procedimiento seguro⁶.

2.2. Biopsia incisional

Es considerada la técnica de elección para el diagnóstico de las lesiones sospechosas de malignidad. También se recomienda en las lesiones precancerosas extensas (tamaño superior a 1-2 cm.)⁷.

Su efectividad se basa en la toma de una muestra representativa de la lesión. Así, en las lesiones ulceradas deben evitarse las áreas de necrosis, ya que suelen aportar datos inespecíficos.

En todos los casos, debe proporcionar una cantidad suficiente de tejido que permita el estudio histológico, siendo lo suficientemente profunda para abarcar la totalidad del epitelio y la submucosa, tratando de englobar el espesor tumoral.

De forma preferente, la toma de muestra se realiza con el bisturí convencional, mediante incisiones en forma de elipse con eliminación en cuña del tejido (figuras 1a y 1b). La incisión ha de practicarse en un margen de la lesión, debiendo incluir tejido adyacente sano. Una opción válida, cuando la localización de la lesión lo permita, es utilizar un punch o bisturí circular (normalmente de 4-6 mm de diámetro) que facilita la técnica. No se debe emplear ni electrocirugía, ni cirugía láser, debido a que provocan artefactos en la muestra.

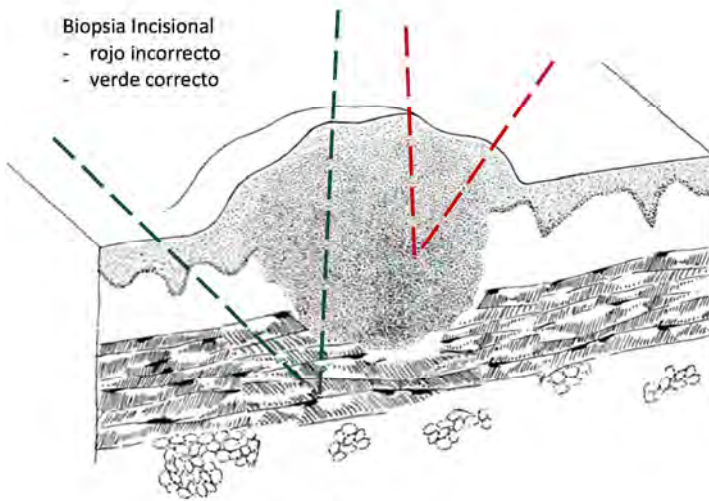


Figura 1.a.: Biopsia incisional. Incisión elipsoidal en cuña

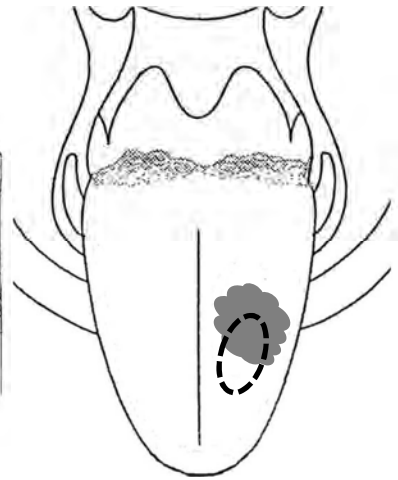


Figura 1.b.: Biopsia incisional. Incisión elipsoidal en cuña.

Para evitar el infradiagnóstico y la infravaloración de la severidad de las lesiones displásicas, en las lesiones extensas es necesario elegir el área a biopsiar en función del aspecto clínico. Se escogieran márgenes, áreas ertiroplásicas, eritroleucoplásicas, induradas, engrosadas o sintomáticas. Realizar varias tomas procedentes de distintos sitios permitirá un diagnóstico más preciso⁸, diferenciando las muestras en frascos separados e indicando su procedencia. Igualmente, en las lesiones múltiples, hay que biopsiar cada una de ellas.

En la elección del área a biopsiar, puede resultar útil la tinción mediante azul de toluidina (la zona se limpia previamente y después de aplicar el colorante con una solución de ácido acético al 1%). Éste tiene predilección por el ADN de las células displásicas, permaneciendo teñidas de un azul intenso las áreas más sospechosas. No está exenta de resultados falsos negativos y positivos, por lo que se limita a servir de guía para la biopsia de zonas displásicas⁹.

2.3. Biopsia escisional

En el contexto que estamos analizando, la biopsia escisional estaría reservada para los DPM de pequeño tamaño (generalmente menores de 1 cm.) en los que es posible su extirpación completa con un margen de tejido sano de 2-3 mm. alrededor de toda la lesión⁷ (figuras 2a y 2b).

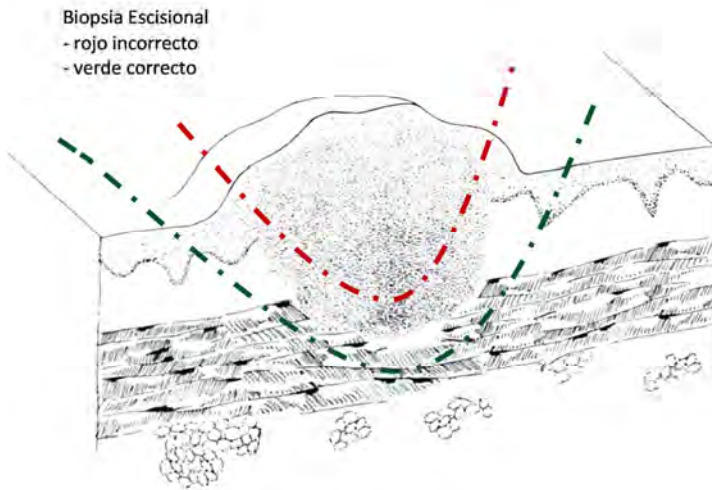


Figura 2.a.: Biopsia escisional.

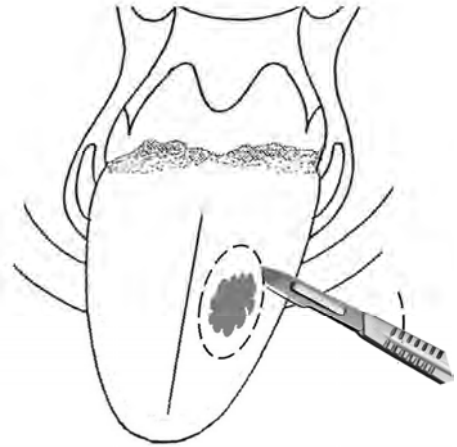


Figura 2.b.: Biopsia escisional.

No debe realizarse en lesiones sospechosas de malignidad, ya que pueden complicar la localización del margen cuando se requiere una intervención quirúrgica adicional. Una excepción serían aquellos casos de lesiones, en las que por su pequeño tamaño, solamente podríamos realizar una biopsia excisional, debiendo incluir un margen de seguridad de 1cm de tejido perilesional no afectado. En estos casos no se deben retirar los puntos hasta conocer el resultado del estudio anatomopatológico o tatuar el sitio de la biopsia¹⁹, con objeto de conocer en todo momento la localización que tenía la lesión.

2.4. Procedimiento

Basado en los principios de la cirugía oral, está encaminada a conseguir un espécimen de suficiente tamaño y calidad, evitando la producción de artefactos que dificulten un correcto diagnóstico histopatológico^{8,10}. En este sentido se observarán las siguientes recomendaciones (tabla 3):

1. Desinfectar la zona con clorhexidina al 0,2 %. Evitar antisépticos iodados.
2. Evitar la anestesia intralesional. Se recomienda la infiltración perilesional a 5 mm de la lesión o técnicas de bloqueo troncular.
3. Emplear el bisturí en la obtención de la muestra. O de forma opcional el punch.
4. No utilizar ni electro cirugía ni cirugía láser.
5. Manipulación cuidadosa de los tejidos.

Tabla 3. Recomendaciones en la realización de una biopsia oral incisional.

Procedimiento:
1. Desinfectar la zona con clorhexidina al 0,2 %.
2. Elección por el aspecto clínico de la zona de la lesión a biopsiar.
3. Inyección perilesional a 5 mm. de la lesión y/o técnica de bloqueo troncular.
4. Incisión con bisturí en forma de elipse con eliminación en cuña del tejido, incluyendo tejido adyacente sano. Opcionalmente con punch.
5. Manipulación cuidadosa de los tejidos en la obtención de la muestra.
6. Fijar inmediatamente el espécimen en formol tamponado al 10%.
7. Identificar el recipiente con la muestra.
8. Incluir en la petición información clínica sobre la lesión y su localización, proponiendo un diagnóstico de sospecha
9. Correlacionar el diagnóstico clínico y el histológico
Evitar:
- Evitar antisépticos iodados.
- Evitar la anestesia intralesional.
- Evitar tracción excesiva y aplastamiento del tejido durante su manipulación con pinzas u otros instrumentos.
- No utilizar electro cirugía ni cirugía láser.

Una vez obtenida la muestra es importante sumergirla en la solución fijadora para evitar cambios citológicos. Normalmente se utiliza una solución acuosa tamponada de formol al 10%, en una cantidad de 10 a 20 veces el volumen del espécimen.

El bote con la muestra debe ser identificado con los datos del paciente y remitida al patólogo, acompañada de la información clínica sobre la lesión y su localización, el procedimiento realizado y un diagnóstico de presunción.

Finalmente, el clínico debe correlacionar los datos histológicos con la clínica. En caso de discrepancias entre los diagnósticos clínico e histológico, es importante la comunicación con el patólogo. En los casos en que el informe del estudio histológico sea negativo, pero persista la sospecha clínica de malignidad, está indicado la realización de una o más tomas biópsicas adicionales³.

Bibliografía

1. Guneri P, Epstein JB. Late stage diagnosis of oral cancer: components and possible solutions. *Oral Oncol* 2014;50:1131-6.
2. Lopez-jornet P, Velandrino Nicolas A, Martinez- Beneyto Y, Fernandez- Soria M. Attitude towards oral biopsy among general dentist in Murcia. *Med Oral Patol OralCir Bucal* 2007;12:E116.
3. Martínez-Sahuquillo Márquez JM, Martínez-Sahuquillo Márquez A. El cáncer oral en el paciente geriátrico (II) En: *Odontoestomatología Geriátrica*. Bullón P, Velasco E, ed. Ed. I M & C. 1996.
4. Mashberg A, Samit A. Early detection, diagnosis and management of oral and oropharyngeal cancer. *Cancer*, 1989; 39:67-88.

5. Kusukawa J, Suefuji Y, Ryu F, Noguchi R, Iwamoto O, Kameyama T. Dissemination of cancer cells into circulation occurs by incisional biopsy of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2000;29:303–307
6. Frydrych AM, Parsons R, Threlfall T, Austin N, Davies GR, Booth D, Slack-Smith LM. Oral cavity squamous cell carcinoma survival by biopsy type: a cancer registry study. *Australian Dental Journal* 2010; 55: 378–384.
7. Seoane Lestón J, González Mosquera A, Velo Moya J. La biopsia en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Av Odontoestomatol* 2008; 24(1):89-96
8. Chen S, Forman M, SadoW PM, August M. Accuracy of Incisional Biopsy In Oral Cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74:959-64.
9. Epstein JB, Güneri P. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:79–87.
10. Seoane J, Varela-Centelles P, Ramirez JR, RomeroMA, De La Cruz A. Artefacts produced by suturetraction during incisional biopsy of oral lesions. *Clin Otolaryngol allied Sci* 2002;27:549-553.

CAPÍTULO 13

Leucoplasia oral

Leticia Bagán Debón

Profesora Asociada de Medicina Bucal
Universidad de Valencia.

Andrea Rubert

Profesora Asociada
Universidad Europea de Valencia

Yolanda Jiménez Soriano

Profesora Titular de Medicina Bucal
Universidad de Valencia

Objetivos docentes

- Definición de la Leucoplasia Oral como lesión potencialmente maligna.
- Descripción de los principales características clínicas y claves diagnósticas
- Manejo de la Leucoplasia Oral por parte de un Odontólogo general

Ideas relevantes

1. “Toda aquella placa predominantemente blanca de la mucosa oral que potencialmente puede malignizarse, tras haber excluido clínica e histopatológicamente cualquier otra enfermedad o trastorno blanco definible”.
2. El diagnóstico de la leucoplasia oral, inicialmente es clínico, aunque debe ser confirmado histopatológicamente mediante una biopsia para llegar a un diagnóstico firme y definitivo. Clínicamente, las leucoplasias orales se han dividido, según su aspecto clínico, en leucoplasias homogéneas y leucoplasias no homogéneas (eritroleucoplasia, nodular y verrugosa).
3. No existe en la actualidad ningún consenso sobre el tratamiento más adecuado para estas lesiones, aunque al tratarse de una lesión potencialmente maligna debemos siempre biopsiarlas, tratarlas y como mínimo vigilarlas pe-

riódicamente. Si el paciente y la lesión son de bajo riesgo en la histología (ausencia de displasia de alto grado) se recomiendan revisiones cada 6-12 meses. Pero si la lesión muestra características clinicopatológicas que sugieran que se trata de lesiones de alto riesgo las revisiones deberían de ser cada 3-6 meses. (Guía Práctica Clínica de la *Leucoplasia*, Aguirre 2017)

Resumen

La leucoplasia oral (LO) es la lesión potencialmente maligna más frecuente de la mucosa oral. Se define como una mancha o placa predominantemente blanca que no se desprende al raspado. Suele ser asintomática y con frecuencia pasa desapercibida para el paciente. Se propone un diagnóstico provisional basado en la clínica y un diagnóstico definitivo tras eliminar los posibles factores etiológicos como son el tabaco, el alcohol y los irritantes y ante lesiones persistentes realizar un examen histopatológico. Los factores relacionados con un peor pronóstico son las formas clínicas no homogéneas, la localización en cara ventrolateral de la lengua y suelo de boca y las lesiones de más de 200 mm² y por encima de todo la presencia de displasia epitelial en la biopsia. El tratamiento más recomendado por expertos es su eliminación quirúrgica, mediante la el láser de CO₂ y la terapia fotodinámica.

Leucoplasia oral

1. Definición de leucoplasia oral

La primera definición de la leucoplasia oral fue descrita por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1978 para describir la presencia de placas blancas que no podían confundirse con ninguna enfermedad establecida. Seis años más tarde en una reunión de consenso internacional se realizó una modificación: ‘indicando que la leucoplasia oral no está asociada a ningún agente etiológico físico o químico, exceptuando el uso de tabaco’.

Posteriormente en el año 2005 la (OMS) en colaboración con el Centro de Precáncer y Cáncer Oral del Reino Unido actualizaron la terminología, definición y clasificación de aquellas lesiones que presentaban una predisposición hacia una transformación maligna. Se recomendó hacer una distinción entre un primer diagnóstico clínico provisional y un diagnóstico definitivo que se efectúa tras la biopsia y su correspondiente estudio histológico. También se recomendó emplear el término “desórdenes potencialmente malignos” en sustitución de los términos “pre maligno o precanceroso”.

Finalmente, en el año 2016 el profesor Isaïc van der Waal¹ definió la leucoplasia oral como una mancha o placa predominantemente blanca que no puede catalogarse ni clínica ni patológicamente como ninguna otra patología y que conlleva un mayor riesgo de desarrollar cáncer ya sea en el área de la leucoplasia o en cualquier otra localización de la cavidad oral.

Los principales desórdenes orales que se consideran como potencialmente malignos son: leucoplasia, eritroplasia, liquen plano, lupus eritematoso discoide, lesiones palatinas en fumadores invertidos, fibrosis submucosa, queilitis actínica y cánceres con carácter sindrómico e inmunodeficiencias.

2. Epidemiología de la leucoplasia oral

En numerosos estudios epidemiológicos^{2,3} se ha considerado la leucoplasia como la lesión potencialmente maligna más frecuente de la cavidad oral.

Su prevalencia varía según las diferentes áreas geográficas, la naturaleza de la población, el hábito tabáquico, siendo en la población general de un 1-5%, siendo la incidencia anual de 14 casos por cada 100.00 habitantes. En España se ha estimado en 1,62%².

La incidencia es mayor en la edad adulta, entre la cuarta y la séptima década de vida. La mayoría de casos se observa a partir de los 40 años en hombres y en las mujeres entre los 60 y 70 años de edad.

3. Etiología de la leucoplasia oral

Se han descrito numerosos factores etiológicos relacionados con la aparición de las lesiones de leucoplasia oral.

Existen dos tipos de leucoplasia, la leucoplasia asociada al tabaco y la idiopática que son lesiones que no tienen asociación evidente con factores etiológicos, aunque se piensa que puedan tener alguna relación con algunos virus.

Aunque la LO también pueden producirse en no fumadores, el uso del tabaco es el principal factor etiológico en el desarrollo de estas lesiones potencialmente malignas. Los pacientes fumadores tienen más riesgo de desarrollar leucoplasias que los no fumadores, algunos estudios han establecido que el 80% de los pacientes con LO son fumadores.

Existen diferencias según las distintas zonas geográficas, económicas y sociales en el tipo de consumo del tabaco y el alcohol. En países desarrollados, la mayoría de las lesiones están asociadas al uso del tabaco, mientras que en los países de vías de desarrollo está extendido el uso de betel quid y nuez de areca, tanto su consumo combinado con tabaco como de forma independiente.⁴

4. Manifestaciones clínicas

La leucoplasia se clasifica según su aspecto clínico, en leucoplasias homogéneas y en leucoplasias no homogéneas, estas últimas se subdividen en eritroleucoplasia, nodulares y verrugosas.⁵

Una leucoplasia homogénea es una lesión blanca con una superficie plana y fina, que puede presentar grietas o hendiduras poco profundas; su consistencia no es dura. Es la más frecuente de todas las formas clínicas. El riesgo de malignización es relativamente bajo.



Figura 1. Leucoplasia homogénea en cara ventral de lengua



Figura 2. Leucoplasia no homogénea en mucosa yugal izquierda



Figura 3. Leucoplasia verrugosa en encía vestibular del cuarto cuadrante

Sin embargo, una leucoplasia no homogénea es una lesión predominantemente blanca o roja denominada eritroleucoplasia con una superficie irregular, nodular o exofítica; tienen un mayor riesgo de malignización, llegando a alcanzar un 25% de transformación maligna a largo plazo, debido fundamentalmente a la gran frecuencia de displasias epiteliales que presentan.

La leucoplasia puede aparecer como una única lesión localizada normalmente en lengua, suelo de boca y encías o como múltiples lesiones extendidas, siendo consideradas estas de peor pronóstico.

El tamaño de la leucoplasia determina el riesgo de transformación maligna. Por ello en un estudio publicado por Holmstrup y cols. en el año 2006⁶ concluyeron que las leucoplasias de >200 mm² presentan un riesgo 5,4 veces mayor de desarrollar un cáncer que aquellas que tenían un menor tamaño.

Existe una forma especial de leucoplasia verrugosa denominada leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP). Es una forma agresiva de leucoplasia con una alta tendencia a desarrollar carcinomas que varía entre el 70 y un 86,7%.⁷

5. Diagnóstico

Mediante la clínica solo podemos realizar un diagnóstico provisional siendo necesaria la biopsia para obtener el diagnóstico definitivo de las lesiones.



5.1. Displasia epitelial

“Leucoplasia” es un término clínico y la lesión no tiene una histología específica. Puede presentar diferentes características histológicas desde atrofia, hiperplasia o hiperqueratosis y puede presentar o no displasia epitelial.

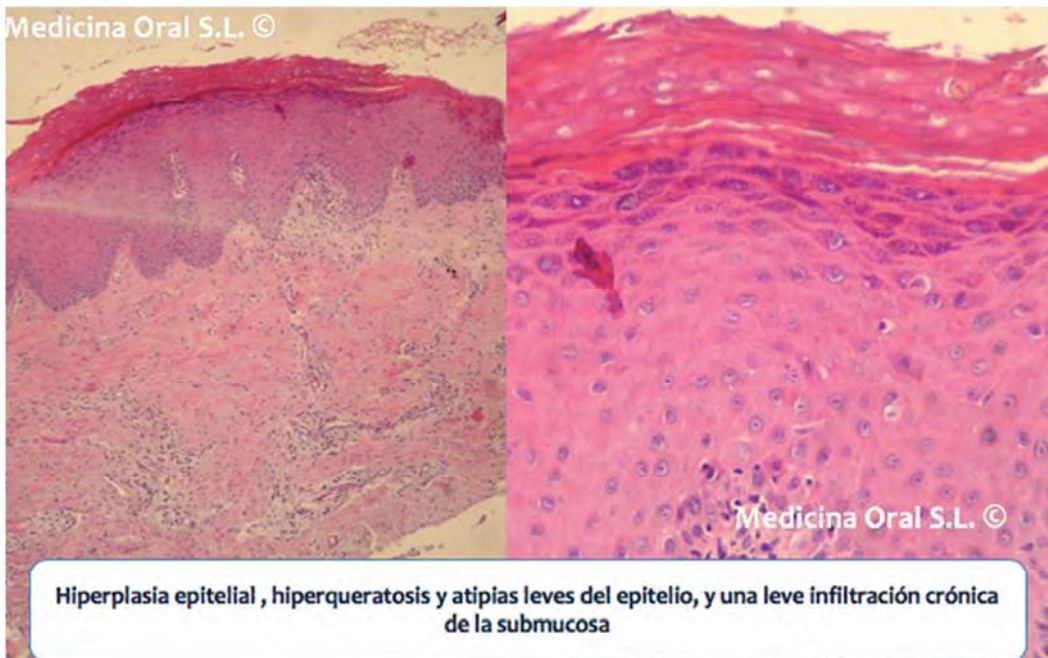


Figura 4. Imagen histológica de la leucoplasia oral

La displasia epitelial no tiene una apariencia clínica específica y el término no debe usarse para describir una lesión clínica, siendo solo un hallazgo histológico⁵. La frecuencia de displasia epitelial en la leucoplasia oral varía entre 1-30%⁸.

En 2005⁹ se establecieron los criterios para determinar la presencia de displasia epitelial (Tabla 1).

Tabla 1: Criterios usados para el diagnóstico de la displasia epitelial

Datos arquitecturales	Datos citológicos
Estratificación epitelial irregular	Variación anormal en el tamaño nuclear (anisonucleosis)
Pérdida de polaridad de las células basales	Variación anormal en la forma nuclear (pleomorfismo nuclear)
Crestas epiteliales anómalas	Variación anormal en el tamaño celular (anisocitosis)
Aumento del número de figuras mitóticas	Variación anormal en la forma celular (pleomorfismo celular)
Mitosis superficial anormal	Aumento en la proporción núcleo/citoplasma
Queratinización prematura de células epiteliales aisladas	Tamaño nuclear elevado
Perlas de queratina dentro de las crestas interpapilares	Figuras mitóticas elevadas
	Aumento del número/tamaño nucleolos
	Hiperchromatismo

En el año 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió que las actualmente denominadas displasia epitelial leve, moderada y severa se podrían agrupar en dos grupos: displasias de bajo grado y de alto grado.

Actualmente no existe un factor predictivo de la posible transformación maligna de la leucoplasia oral, aunque la mayoría de los estudios concluyen que las lesiones que tienen una displasia epitelial de alto grado tienen una mayor probabilidad de desarrollar un carcinoma oral que las de bajo grado.

5.2. Estadiaje

Van der Waal¹, propuso el uso de un sistema de clasificación y estadiaje de la LO en el cual se tienen en cuenta el tamaño y las características histopatológicas de las lesiones (Tabla 2) Además, se debe registrar el sexo y la edad en el momento del diagnóstico.

Tabla 2: Estadiaje de la leucoplasia oral

L (tamaño de la leucoplasia)	
L1	una o múltiples leucoplasias juntas ≤2cm
L2	una o múltiples leucoplasias juntas 2-4cm
L3	una o múltiples leucoplasias juntas ≥4cm
Lx	tamaño sin especificar
P (Patología)	
P0	No hay displasia epitelial
P1	Displasia moderada del epitelio
P2	Displasia severa (o carcinoma in situ)
Px	Ausencia o presencia de displasia sin estar reflejado en el informe
LO Estadios	
Estadio 1	L1P0
Estadio 2	L2P0
Estadio 3	L3P0 o L1L2P1
Estadio 4	L3P1 o LP2

6. Tratamiento

Durante años, en la literatura científica, se han descrito distintos tipos de tratamiento para la leucoplasia, aunque hay poca evidencia sobre cuales disminuyen el riesgo de recurrencia y de transformación maligna.

Si existen agentes etiológicos, tales como hábitos tabáquicos o factores irritativos estos deben ser eliminados y volver a reevaluar al paciente dos o cuatro semanas más tarde para valorar si existe una regresión o desaparición de las lesiones. Por otro lado, también es importante modificar el hábito enólico ya que se ha asociado su consumo con el incremento de riesgo de recurrencias tras el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento quirúrgico sobre todo en aquellas lesiones consideradas de alto riesgo, así como en aquellos pacientes en los que presentan lesiones consideradas de riesgo, las localizadas en lengua o el suelo de boca. Sin embargo, en caso de lesiones sin displasia epitelial o displasia leve, consideradas de bajo riesgo, la decisión de tratar o no, puede estar influenciada por la extensión de la lesión y su localización anatómica, en estos casos se puede considerar el manejo no quirúrgico. Van der Waal⁹ propuso un manejo de la leucoplasia que se detalla en el siguiente esquema:

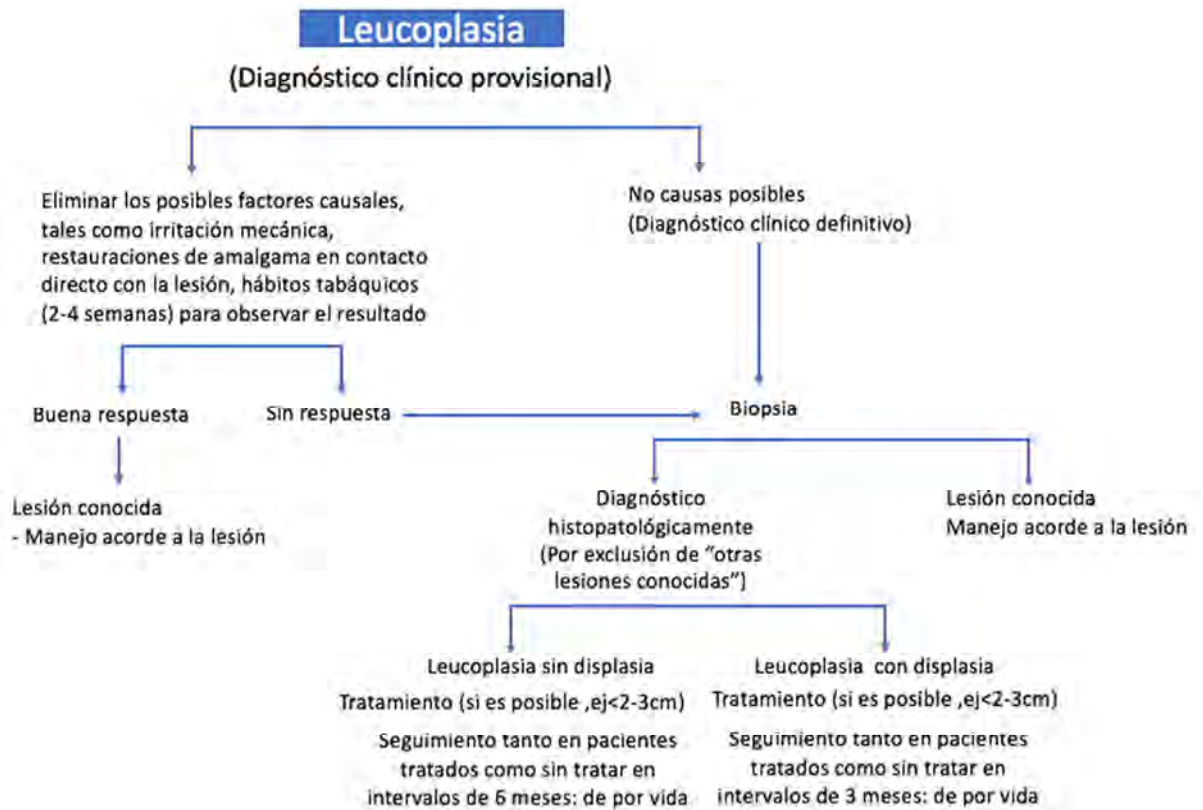


Figura 5. Manejo de la leucoplasia oral. (Propuesto por Van der Waal y Axell y Modificado por Van der Waal)

Existen diversos tipos de láser para el tratamiento de la leucoplasia oral, como son el Neodimio-YAG (Nd:YAG) o el láser de Argón y KTP, siendo el de dióxido de carbono el de elección. Esta técnica muestra un menor dolor e inflamación postoperatorio, además permite una rápida y precisa eliminación del tejido sin afectar al tejido subyacente.

La crioterapia también se emplea para el manejo de las lesiones de LO, destruyendo localmente los tejidos lesionados por congelación in situ. Sus principales ventajas son la ausencia de cicatrices, de sangrado y de dolor.

El tratamiento con terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico (PDT) puede aplicarse de forma repetida mediante la administración tópica o sistémica de un agente fotosensibilizante que, es retenido selectivamente en los tejidos tumorales, y tras la aplicación de luz correspondiente a una longitud de onda óptima, crea especies de oxígeno reactivas capaces de inducir daño citotóxico. Algunos estudios proponen el uso de esta terapia fotodinámica de ácido d-aminolevulínico (ALA) tópica combinada con láser de diodo (LED) para irradiar grandes áreas o zonas de difícil acceso

En resumen, siguiendo al profesor van der Waal y basándonos en su reciente publicación del año 2018, la leucoplasia oral puede tratarse mediante una variedad de modalidades, como es la cirugía convencional, la cirugía láser CO₂, la evaporización con láser de CO₂, la terapia fotodinámica y el tratamiento médico. Siempre con el principal objetivo de prevenir o disminuir el riesgo de transformación maligna.

No existe en la actualidad ningún consenso sobre el tratamiento más adecuado para estas lesiones, aunque al tratarse una lesión potencialmente maligna debemos tratarlas y como mínimo vigilarlas periódicamente.

7. Marcadores biomoleculares

En la actualidad no existe un consenso internacional sobre cuál es el marcador biomolecular predictivo ideal para determinar de una forma más precisa según grado de alteración celular el riesgo de evolución de un paciente en el desarrollo del cáncer en lesiones potencialmente malignas.

Las anomalías del ADN, la pérdida de regiones cromosómicas, así como las mutaciones del gen p53, la metilación de la p16 y la sobre-expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), informan del grado de inestabilidad genética y de aberraciones de la secuencia genómica, asociándose a un alto riesgo de desarrollar cáncer oral. Por tanto, estas mutaciones pueden ser signos tempranos en la génesis del cáncer oral¹⁰.

Bibliografía

- 1- van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Nov 1;20(6):e685-92.
- 2- Aguirre JM. Guía Práctica Clínica. Leucoplasia oral como enfermedad premaligna: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Sociedad Española de Cirugía Bucal. Medicina Oral S.L. 2017.
- 3- Petti S, Scully C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(4):521-7.
- 4- Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008 Jan;37(1):1-10.
- 5- Gopinath D, Thannikunnath BV, Neermunda SF. Prevalence of Carcinomatous Foci in Oral Leukoplakia: A Clinicopathologic Study of 546 Indian Samples. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):78-83.
- 6- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2006 May;42(5):461-74.
- 7- Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Nov 1;15(6):e839-45.
- 8- Dost F, Lê Cao K, Ford PJ, Ades C, Farah CS. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(3):343-52.
- 9- van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):317-23.
- 10- Bagán J. *Medicina y Patología Bucal*. Medicina Oral S.L. Valencia, 2013.

CAPÍTULO 14

Liquen plano oral

María José García-Pola Vallejo

Profesor Titular. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.
Universidad de Oviedo

Leticia Bagán Debón

Profesora Asociada de Medicina Bucal
Universidad de Valencia.

Javier Seoane Romero

Médico. Alumno Doctorado Internacional
Universidad Santiago de Compostela

Objetivos

- Distinguir las manifestaciones clínicas del liquen plano oral
- Desarrollar el diagnóstico del liquen plano oral
- Enfocar el tratamiento del liquen plano oral

Ideas más relevantes

1. El Liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica. Sus formas clínicas más frecuentes, la reticular, atrófica y erosiva, se manifiestan con frecuencia con un carácter recurrente y dinámico en el mismo paciente.
2. El tratamiento del LPO de primera elección es la aplicación tópica de un corticosteroide, seleccionando de forma individualizada el potencial de acción de su principio activo y su concentración, el excipiente y el número de aplicaciones del preparado.
3. Dado que el LPO es considerado como un trastorno potencialmente maligno, debe contemplarse también el tratamiento y las

revisiones de las lesiones, en función de los factores de riesgo conocidos en el ámbito de su transformación maligna, y asociados a cada paciente.

Resumen

El Liquen plano oral (LPO) es una enfermedad inflamatoria crónica que prevalece con mayor frecuencia en mujeres en la edad media de la vida. Las formas clínicas más relevantes son la reticular, atrófica y erosiva. El diagnóstico es fundamentalmente clínico por la presencia bilateral de las pápulas y retículo acompañado o no de otras formas. El componente histopatológico describe un infiltrado inflamatorio por debajo de las células basales, acompañado de degeneración hidrópica de las células basales, en ausencia de displasia. La pauta inicial del tratamiento requiere eliminar los factores irritativos, traumáticos y tóxicos. El tratamiento específico de primera elección es la aplicación de la corticoterapia tópica. El LPO es considerado como un estado precursor o trastorno potencialmente maligno en un porcentaje medio inferior al 1.4%.

Liquen plano oral

Introducción

El liquen plano es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica que afecta especialmente a la piel, mucosa oral y genital, y con menos frecuencia a las uñas, cuero cabelludo y otras mucosas como la faríngea, esofágica, conjuntival o anal¹. El liquen plano oral (LPO) es contemplado como una “condición precancerosa” o “trastorno oral potencialmente maligno”.

Epidemiología

El LPO se manifiesta con una prevalencia media del 1,27% a nivel mundial, cuyo rango oscila entre el 0.1% y el 4%, cifras que fluctúan debido a diferentes factores geográficos y patogénicos. Existe un marcado predominio en el sexo femenino (entre el 65% y el 80%), y en pacientes de mediana edad (entre la 4ª y 7ª década de la vida), aunque también puede observarse en niños.

Patogénesis

A pesar de las numerosas investigaciones sobre la patogénesis del LPO, la etiología del LPO y los mecanismos patogénicos de su desarrollo aún permanecen sin esclarecer. Se desconoce el mecanismo que lo inicia, si bien, existen suficientes datos que confirman que es el proceso inmunológico su promotor y el impulsor de su cronicidad. Se ha sugerido que determinados antígenos externos o internos, todavía no identificados, podrían ser los desencadenantes de la lesión morfológica.

Las últimas aportaciones sugieren que la puesta en marcha del engranaje noxológico, mediante un mecanismo de hipersensibilidad celular tipo IV, acarrea una cadena de formación de proteínas que va a propiciar la desestabilización y ruptura de la unión de la lámina basal y de las células basales desencadenando la apoptosis precipitada de estas células germinales. La interacción linfo-epitelial es caracterizada por la secuencia en la liberación de proteínas que resulta de la activación y sensibilización de la inmunidad celular, en la que participan las células de Langerhans, los linfocitos T CD₄ cooperadores (destacando los Th1 y Th17) y T CD₈ supresores, mastocitos y macrófagos entre otras. De las proteínas liberadas destacan el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el interferón gamma (IFN- γ), la interleucina 2 (IL-2) y otras interleucinas, las quimiocinas y las metaloproteinasas (MM)². Este entramado citolítico y quimiotáxico favorece la cronicidad del liquen plano por un lado, y por otro, la existencia de mecanismos patogénicos comunes que hacen que el LPO se

asocie a enfermedades de carácter inflamatorio y de base inmunológica. Partiendo de este concepto, es representativa la observación de una mayor prevalencia de enfermedades vinculadas al LPO como enfermedades autoinmunes, psicósomáticas, tiroideas, la diabetes mellitus, el lupus eritematoso, y la dislipemia, entre otras. También de forma inexplicable se ha asociado al virus de la hepatitis C³.

Clínica

El LPO puede adoptar diversas formas clínicas, debido al infiltrado inflamatorio patogénico que se deposita por debajo de la capa basal del epitelio. Para su comprensión se utiliza la clasificación clínica referida en seis formas identificadas por sus lesiones elementales: papular, reticular, en placa, atrófica, erosiva y ampollosa⁴.

La **forma papular** aparece como una lesión blanquecina, circunscrita, de aproximadamente 1mm de diámetro y ligeramente elevada. Por definición se caracteriza por tener la peculiaridad de desaparecer, incluso espontáneamente, sin dejar cicatriz (Figura 1).

La **forma reticular** describe junto a la anterior al LPO. Aparece generalmente como un conjunto de pápulas que diseñan líneas blanquecinas ligeramente sobreelevadas, queratósicas llamadas estrías de Wickham. Estas estrías adoptan una disposición arboriforme, dibujan redes o retículos que se han comparado a las hojas de helecho, encajes, anillos, panal de abeja, etc (Figura 1).

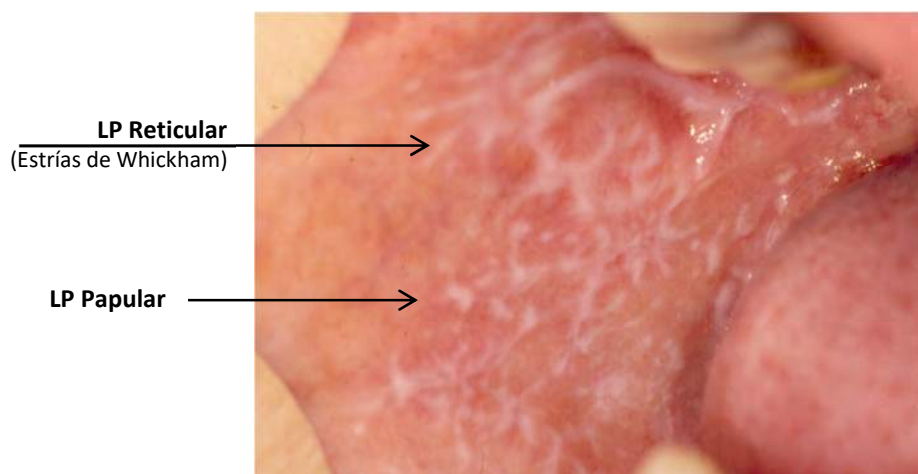


Figura 1. Liquen plano oral papular y reticular.

La **forma en placa** surge por la unión de las pápulas y el retículo, anteriormente descritos, para formar una queratosis (Figura 2).

La **forma atrófica** se manifiesta con la mucosa enantematosa (enrojecida) y adelgazada, secundaria a la disminución del espesor del epitelio y a la transparencia de los vasos sanguíneos del corión subyacente (Figura 3). Si afecta al dorso de la lengua favorece la desaparición de las papilas filiformes y fungiformes.

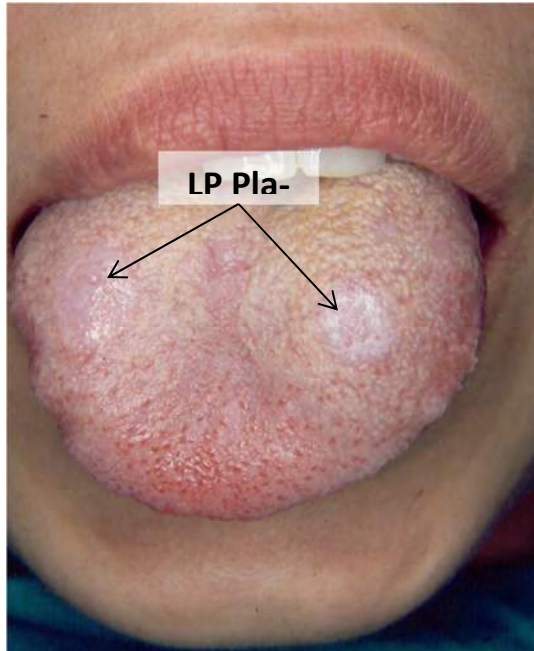


Figura 2. Liquen plano en placa.

La **forma erosiva** se caracteriza por la pérdida de epitelio, y aparece generalmente sobre una mucosa atrófica (Figura 3).

La **forma ampollar** como su nombre indica surge de la separación del corión subyacente al epitelio, desarrollando una ampolla subepitelial, y acompañada periféricamente de estrías.

Aun existiendo más formas clínicas, las más frecuentes son las reticulares, atróficas y erosivas. Las lesiones se pueden localizar en cualquier área topográfica de la cavidad bucal, siendo la más habitual la mucosa yugal (tercio posterior), seguido de la mucosa lingual y gingival. Múltiples formas clínicas, y localizaciones pueden ocurrir entre el 50% y el 70% de los pacientes⁵. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen el LPO localizado en encía de forma exclusiva,

aveces formando parte de la Gingivitis Descamativa, entidad que puede ser manifestación de otras enfermedades, no sólo de LPO, principalmente de otras enfermedades mucocutáneas como el penfigoide benigno de las mucosas, y el pénfigo vulgar. La afectación de la mucosa genital entre la población femenina que padece LPO puede formar parte del "Síndrome vulvo-vagino-gingival" con formas atrófico-erosivas en dichas localizaciones.

La clínica del LPO es muy variable, reconociéndose desde una apariencia banal asintomática con sensación de rugosidad, xerostomía y disgeusia además de ardor y dolor, este incrementado por la propia salivación o deglución y que suele corresponder a las formas atróficas y erosivas.

La enfermedad cursa a brotes. El número de brotes al año y las características de los mismos así como los periodos interbrotes, varían en cada paciente. Los brotes pueden coincidir con episodios de ansiedad, depresión o estrés, con la ingesta de determinados alimentos, higiene oral deficiente, y el diagnóstico o exacerbación de alguna otra enfermedad sistémica.

Liquen plano reticular, atrófico y erosivo "mixto"

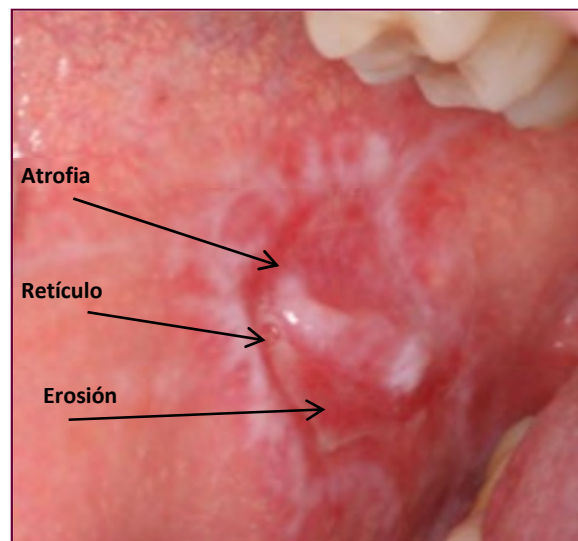


Figura 3. Liquen plano reticular, atrófico y erosivo.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del LPO debe realizarse ante la presencia bilateral de las pápulas y estrías de Wickham acompañado o no de otras formas clínicas del LPO.

La cuestión de si se debe realizar biopsia o no como procedimiento de rutina en el diagnóstico del LPO, es un tema controvertido. Los autores que la consideran inexcusable se basan principalmente en el posible potencial maligno del LPO o del posible error de diagnóstico con la denominada “reacción liquenoide”, la displasia u otras lesiones como la leucoplasia, el lupus eritematoso, etc... Un factor a tener en cuenta es el área en que se debe de tomar la biopsia, considerándose necesario escindir tejido afectado y el aparentemente sano en su proximidad. Los criterios histológicos de diagnóstico del LPO incluyen el infiltrado inflamatorio dispuesto por debajo de la capa basal del epitelio, la degeneración hidrópica de las células basales y la ausencia de displasia⁶. En ocasiones se necesita el análisis de inmunofluorescencia directa para establecer su diagnóstico diferencial.

Tratamiento

La cronicidad de la enfermedad, la presencia en localizaciones extraorales, el historial médico del paciente, los factores psicossomáticos padecidos y el propio medio de la cavidad oral, son elementos que condicionan y dificultan el tratamiento del LPO. A partir de estas limitaciones, en el tratamiento del LPO se plantean dos aspectos, el enfoque terapéutico y los objetivos. El enfoque terapéutico se realizará en función de los parámetros de la forma clínica, la localización y extensión, así como de los fracasos de tratamientos previos del LPO. Y entre los objetivos destacan controlar los síntomas, la eliminación de lesiones atróficas y erosivas, y disminuir al mínimo el riesgo de su potencial maligno.

La pauta inicial como tratamiento coadyuvante es la eliminación de, factores locales irritativos (superficies anfractuadas, placa bacteriana, etc...), de los hábitos parafuncionales (bruxismo, mordida de mucosas yugales/lengua, etc.), y de los hábitos tóxicos que pudieran exacerbar la lesión, para después aplicar el tratamiento específico⁷. Se ha documentado que los pacientes con LPO de localización gingival, tratados periódicamente de su problema periodontal e instruidos para realizar una correcta higiene y enjuagues con clorhexidina al 0,2% (sin alcohol) dos veces al día, durante dos semanas, mejoran notablemente.

En la actualidad los fármacos más utilizados para el tratamiento del LPO son los corticoides, por vía tópica o sistémica y otros agentes como los derivados de la vitamina A (retinoides), los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), la ciclosporina, fármacos biológicos y la aplicación de fototerapia⁷. El tratamiento del LPO debe ser considerado de forma individual, seleccionando siempre que se pueda una fórmula magistral tópica frente a una administración sistémica. En la figura 4 proponemos diferentes alternativas terapéuticas.

Recordando la patogenia del LPO, la primera alternativa terapéutica es la aplicación de un corticosteroide. Los corticoides tópicos se formulan fundamentalmente en dos

excipientes o vehículos, el agua (solución acuosa) o en gel (orabase). El principio activo del corticosteroide tiene diferente potencia de acción y esta también puede modificarse si se varía la concentración de dicho principio activo. Los nombres genéricos de los corticoides más empleados sobre la mucosa oral se reflejan en la figura 5. A mayor potencia de acción (potencia 1) el número de efectos adversos se incrementa. El más frecuente es la candidiasis oral, que a su vez es más evidente si el paciente es de edad avanzada, polimedicado y portador de prótesis.

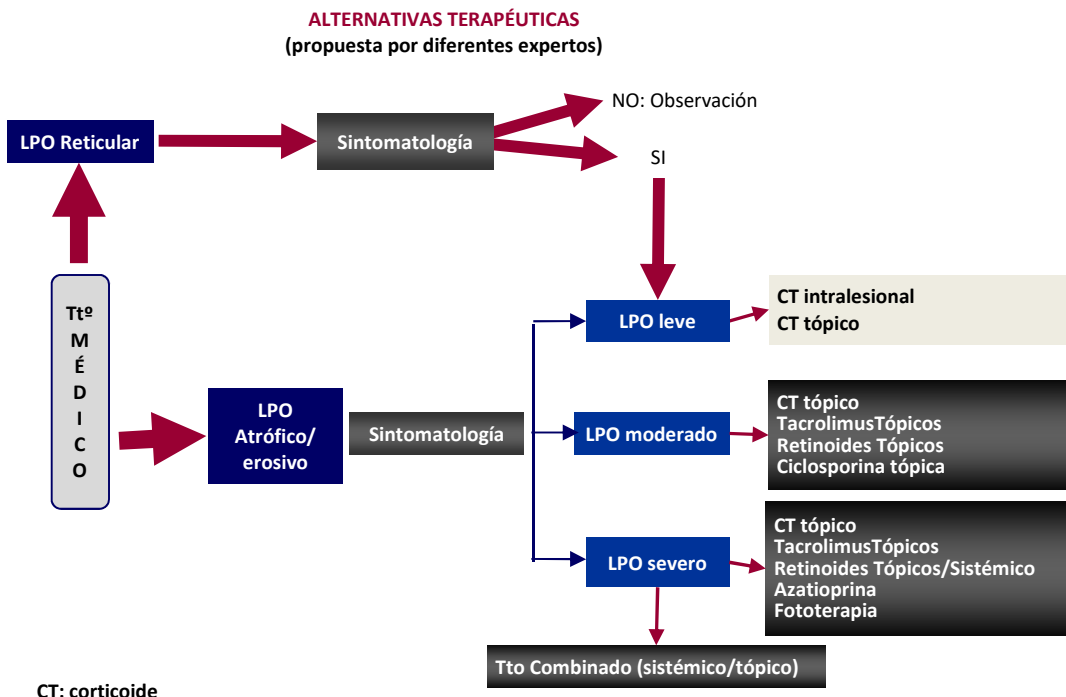


Figura 4. Alternativas terapéuticas según la sintomatología del LPO. CT: corticoterapia.

CORTICOSTEROIDES TÓPICOS		LPO	
POTENCIA DE ACCIÓN			
Clase de fármaco	Nombre genérico	Concentración	
1	Propionato de Clobetasol	0.05%	
2	Dipropionato de betametasona	0.05%	
3	Fluocinonida	0.05%	
4	Acetónido de triamcinolona	0.1-0.3%	
5	Acetónido de fluocinolona	0.025%	
6	Acetónido de fluocinolona	0.01%	
7	Acetato de hidocortisona	1%	

1. Mayor potencia, 7. Menor potencia

Figura 5. Nombres genéricos de los corticoides tópicos y su concentración según su potencia de acción.

La consideración de la localización y extensión permite la siguiente elección del excipiente. Si la lesión está localizada en menos de tres áreas topográficas, por ejemplo, y de fácil acceso, es más sencilla la aplicación en gel de orabase. Si la lesión es extensa, en más áreas, y de difícil acceso, es más conveniente realizar enjuagues, mediante la solución acuosa. En la figura 6 exponemos un protocolo de actuación para el tratamiento de los LPO erosivos y atrófico-erosivos, argumentado en una revisión sistemática, en la que se incluyeron artículos diseñados sobre ensayos clínicos randomizados prospectivos mediante el empleo de corticosteroides, inhibidores de calcineurina, vitamina A y fototerapia⁸.

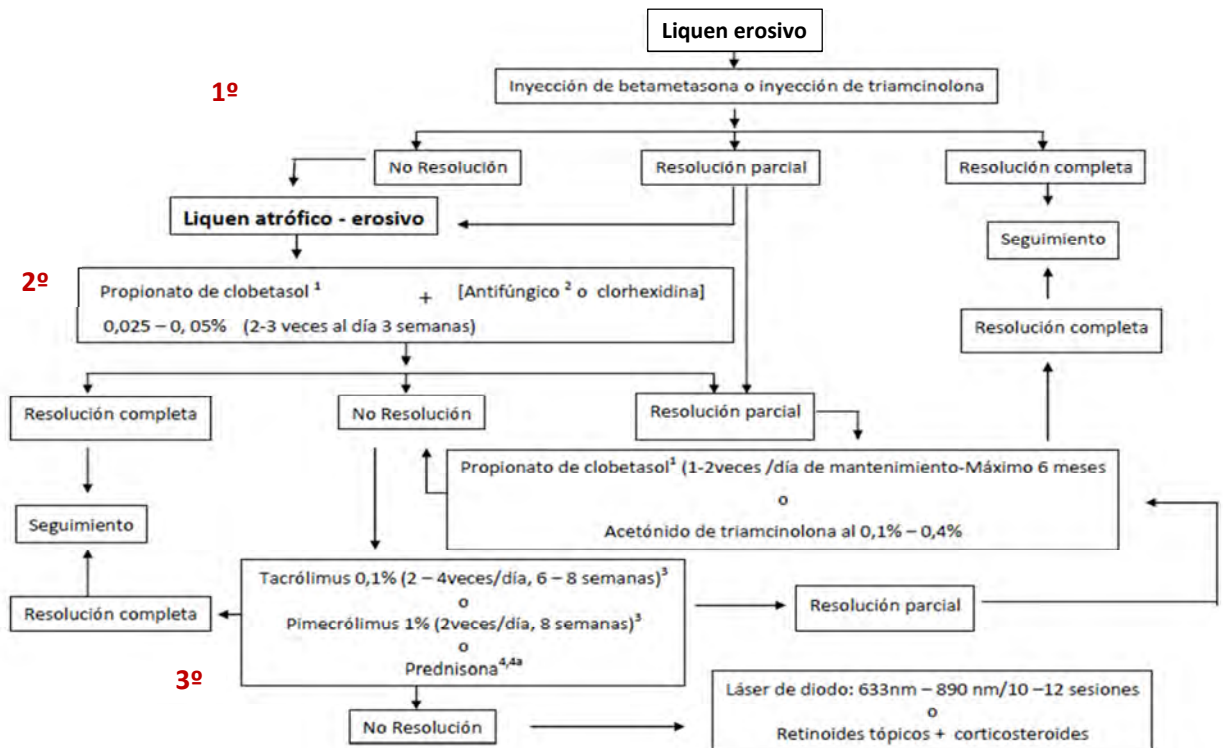


Figura 6.- Algoritmo para el tratamiento del liquen plano oral atrófico y erosivo. 1.- Formulación según Carbone et al (Citado en 8), a partir de la 3ª semana reducción progresiva; 2.- Antifúngico: nistatina, miconazol, fluconazol durante periodo de tratamiento, o itraconazol (4semanas); 3 y 4: valoración de efectos adversos. 4ª.- Prednisona: 1mg/kg de peso del paciente ajustando la dosis si fuese necesario reducción progresiva a la semana.

Potencial de transformación maligna

El dentista general debe de considerar el seguimiento y control de las lesiones del LPO. La complicación más grave que puede presentar un LPO es el desarrollo de un carcinoma de células escamosas, tema que suscita gran controversia. Se ha proporcionado una media de transformación maligna de LPO del 1,14%⁹ al 1,37%¹⁰. La tasa anual de transformación maligna presentada fue de 0,36% al 0,69%, encontrándose un predominio en mujeres, con una media de 60,8 años. También se han señalado factores de mayor riesgo para su transformación maligna, la localización

lingual y las formas clínicas atróficas y erosivas. Hemos de mencionar, por su importancia que además se citaron otros pilares que soportan su malignización como son el hábito tabáquico, el hábito alcohólico y el virus de la hepatitis C⁹.

Bibliografía

1. Le Cleach L, Chosidow O. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366(8):723-32.
2. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1057-69.
3. Baccaglioni L, Thongprasom K, Carrozzo M, Bigby M. Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis*. 2013;19(2):128-43.
4. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1968;25(1):31-42.
5. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(6):491-6.
6. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(9):507-12.
7. Bagan J, Compilato D, Paderni C, Campisi G, Panzarella V, Picciotti M, Lorenzini G, Di Fede O. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review. *Curr Pharm Des*. 2012;18(34):5470-80
8. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(8):351-62.
9. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92-102.
10. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review. *Oral Dis*. 2018.

CAPÍTULO 15

Queilitis actínicas. Modalidades terapéuticas

Javier Seoane Romero

Médico. Alumno Doctorado Internacional
Universidad Santiago de Compostela

Lucía García-Caballero

Profesora Asociada
Universidad Santiago de Compostela

Manuel Pereiro-Ferreiros

Dermatólogo. Profesor Titular
Universidad Santiago de Compostela

Objetivo

- Describir las características clínico-patológicas de la Queilitis Actínica, así como las distintas modalidades de tratamiento.

Ideas relevantes

1. La QA es un trastorno labial potencialmente maligno, generado por daño solar (UV-A y UV-B).
2. Diferentes criterios diagnósticos proporcionan prevalencias y tasas de malignización muy diferentes.
3. QA puede ser tratada con medicación tópica mediante imiquimod, 5-fluoracilo y diclofenaco, mediante terapia fotodinámica o con procedimientos quirúrgicos como la bermellectomía, la ablación con laser CO₂, criocirugía o cirugía micrográfica de Mohs. Además, otras modalidades terapéuticas como la dermabrasion y los "peelings" químicos pueden ser, también, utilizadas. Sin embargo, es escasa la evidencia disponible sobre la efectividad terapéutica de estos procedimientos, mayoritaria-

mente soportada por series retrospectivas de casos tratados, y estudios experimentales sin grupo control.

Resumen

La queilitis actínica (QA) es una lesión premaligna inducida por la radiación solar. La QA es un término clínico que alberga un amplio espectro histopatológico que va desde la hiperqueratosis hasta el carcinoma invasivo de células escamosas. Debido a la utilización de criterios diagnósticos heterogéneos, se desconoce la prevalencia exacta de esta patología que oscila entre el 2 y el 45%. Además, la tasa de malignización ocurre en el entorno del 3% de los casos.

El tratamiento quirúrgico constituye la primera línea de tratamiento para QA y ha demostrado ser útil para el control clínico y patológico de esta lesión. Sin embargo, no hay evidencia de que exista un tratamiento efectivo para prevenir las transformaciones malignas. Los procedimientos no quirúrgicos han mostrado resultados menos consistentes, aunque la terapia con fármacos podría optimizar los resultados obtenidos por otros enfoques terapéuticos.

Queilitis actínicas. Modalidades terapéuticas

Introducción

Queilitis actínica (QA) también conocida como queilosis solar (QS), es una lesión premaligna inducida por la radiación solar, clínicamente caracterizada por un cambio en la coloración de los labios, borramiento del borde bermellón y piel, y ocasionalmente áreas con atrofia, lesiones eritematosas, pliegues marcados y manchas blanquecinas (Fig. 1 y 2). Además, pueden estar presentes lesiones costrosas y ulceraciones en el labio inferior, formando parte de los hallazgos clínicos asociados a esta patología.¹ QA es un término clínico, en el que sin embargo puede subyacer un amplio espectro histopatológico, que va desde una hiperqueratosis, con o sin displasia epitelial, carcinoma in situ (CIS), carcinoma de células escamosas superficialmente invasivo, hasta un carcinoma invasivo de células escamosas (Fig.3). En cualquier caso, el aspecto clínico de la QA no se corresponde con la severidad histopatológica de la lesión, por lo que, un diagnóstico preoperatorio adecuado podría ser crítico para elegir el abordaje terapéutico.

Debido a la utilización de diferentes procedimientos diagnósticos, no es bien conocida la prevalencia de esta patología. La tasa global de prevalencia se ha estimado entre un 45% y un 2.4%², y particularmente en Galicia, en el único estudio multicéntrico de prevalencia llevado a cabo en Europa, se ha reportado un 31 %³. Sin embargo, estudios de síntesis bibliográfica informan que la prevalencia de QA es del 2.8% (95%IC= 0,94-3,67)⁴.



Figura 1. Paciente con Queilitis Actínica y Liquen plano oral



Figura 2. Detalle del Bermellón labial con cambios de Queilitis Actínica.

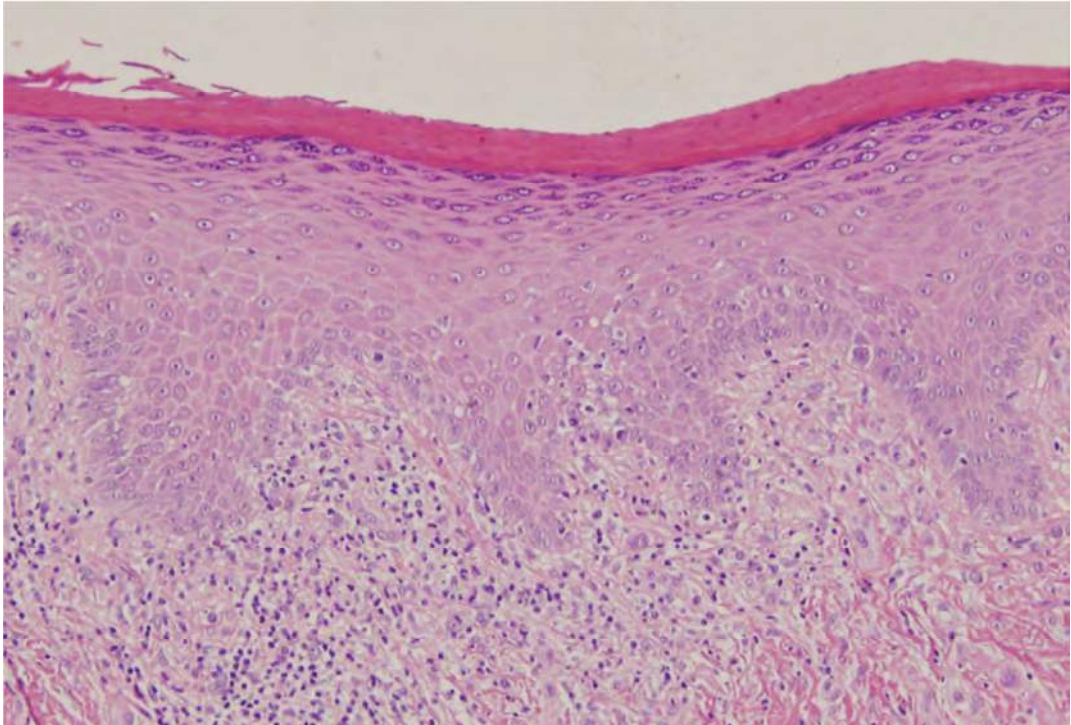


Figura 3. En la imagen se observa una hiperplasia epidérmica con alargamiento irregular de las crestas. La capa córnea está engrosada y muestra persistencia de ocasionales núcleos (paraqueratosis). En la dermis superficial se advierte moderado infiltrado inflamatorio crónico y signos de elastosis solar (HE, 10x).

La etiopatogenia de la QA es bien conocida, tanto la radiación UV-A (315-400 nm), como específicamente y con más impacto, la radiación UV-B (280-315 nm) han sido implicadas en el desarrollo de la QA. y También, se han identificado más de 89 genes relacionados con la progresión de QA hacia carcinoma de células escamosas (gen P53, y proteínas antiapoptóticas bcl-2 y Ki-67)⁴.

Respecto a los factores de riesgo de las QA, se ha demostrado una asociación independiente, con el ser mayor de 60 años de edad, tener un fototipo cutáneo específico (Fitzpatrick II) y desarrollar una actividad laboral "al aire libre" durante más de 25 años².

La naturaleza precancerosa de la QA ha sido establecida en base a la coexistencia de QA y carcinoma labial de células escamosas, y en base a estudios longitudinales de naturaleza retrospectiva.⁴ Además, frecuentemente las QA se asocian a displasias leves o moderadas.⁴ A pesar de ello, no existen estudios observacionales, a largo plazo, de QA no tratadas, que nos permitan conocer la tasa anual de transformación maligna de esta entidad. A pesar de ello, una revisión sistemática, en base a un único estudio reporta una tasa de malignización próxima al 3%.³

Cuándo tratamos una QA ¿qué estamos tratando?

Desafortunadamente, varios estudios han establecido su diagnóstico pre-tratamiento de la QA basándose exclusivamente en criterios clínicos y, ocasionalmente, incluso con criterios clínicos restrictivos: "casos refractarios", "casos de sólo daños difusos graves", o "QA no ulcerada". Por el contrario, una serie de artículos han diagnosticado QA siguiendo los criterios de Kaugars, que requieren la presencia de displasia epitelial. Sin embargo, estos criterios podrían ser inadecuados, por el hecho de que las transformaciones malignas también pueden ocurrir en epitelios no displásicos. Estas disparidades destacan la necesidad de un consenso de diagnóstico para una definición inequívoca de un caso de QA.

Además, el diagnóstico pre-tratamiento se ha establecido principalmente en base a las biopsias incisionales, a pesar de la conocida naturaleza multifocal no homogénea de QA.⁵ Por lo tanto, las biopsias incisionales pueden inducir un infradiagnóstico de las lesiones displásicas y también "no detectar" focos no contiguos de carcinomas de células escamosas, incluso en las lesiones difusas y mal demarcadas. Esta posibilidad debería ser tenida en cuenta debido al hallazgo frecuentemente publicado, sobre la presencia de carcinomas de células escamosas en muestras quirúrgicas obtenidas mediante bermellectomías de pacientes con diagnóstico clínico de QA o que habían realizado biopsias incisionales previas.⁶

Teniendo en cuenta la discrepancia entre la apariencia clínica de las lesiones de QA y sus características histopatológicas, junto con la baja representatividad de las biopsias incisionales únicas, parece razonable el uso de biopsias incisionales múltiples o de técnicas alternativas con mayor precisión diagnóstica, para garantizar un diagnóstico correcto para estos pacientes. En este sentido, la imagen de autofluorescencia en combinación con el estudio clínico ha demostrado ser útil para detectar los cambios premalignos y seleccionar los sitios de biopsia incisional⁷.

Malignización de la QA después del tratamiento

La principal intención terapéutica cuando se trata de lesiones orales premalignas es reducir el riesgo de desarrollar en el futuro un cáncer oral en el área afectada. Paradójicamente, las transformaciones malignas sólo han sido reportadas después de los abordajes quirúrgicos más agresivos para el tratamiento de QA. La mayoría de los casos de carcinoma de células escamosas han sido publicadas en series que utilizaron exclusivamente criterios clínicos de diagnóstico, y por lo tanto, donde la incertidumbre diagnóstica fue mayor. En estos casos, el carcinoma labial podría haber estado allí antes de que se iniciara el tratamiento y por tanto explicar esta paradoja. Muy pocos de los estudios que han propiciado abordajes no quirúrgicos para el tratamiento de la QA han analizado también la tasa de malignización postratamiento; sin embargo la incapacidad de este grupo terapéutico para eliminar los rasgos displásicos de la QA, lo hacen inadecuado para controlar la cancerización después del tratamiento.

Modalidades terapéuticas para la Queilitis Actínica. ¿Cuál elegir?

Desde un punto de vista general, los tratamientos no quirúrgicos ofrecen ventajas claras como el bajo coste, la mínima dependencia del cirujano, buenos resultados cosméticos a largo plazo, menor número de efectos adversos y, especialmente para los medicamentos tópicos, un fácil acceso al tratamiento. Por otro lado, los tratamientos quirúrgicos pueden ser más costosos y menos accesibles, además de ser más dependientes del cirujano y con peores resultados estéticos (Tabla 1)^{8,9}. Sin embargo, la bermellectomía con bisturí frío se considera el "estándar de oro" para el tratamiento de la QA y proporciona una muestra quirúrgica totalmente disponible para el análisis patológico. En este sentido, la extirpación quirúrgica después de la biopsia incisional proporciona la mayor certeza diagnóstica.

La bermellectomía con bisturí frío y el láser de CO₂, con curación por segunda intención permiten un adecuado control clínico-patológico de la lesión. Como alternativa quirúrgica, los procedimientos de vaporización con láser CO₂ también ofrecen resultados clínicos y patológicos positivos con la eliminación del epitelio displásico, buena aceptación por parte de los pacientes, excelentes resultados cosméticos y menos efectos adversos que las técnicas escisionales; pero las tasas de recurrencia son mayores, en particular para las técnicas de "un único paso" con CO₂ y las vaporizaciones con láser Er:YAG^{8,9}.

En cuanto a los enfoques no quirúrgicos, las terapias fotodinámicas proporcionaron resultados poco consistentes, a pesar de sus buenos resultados estéticos y su incapacidad para revertir la displasia epitelial, con tasas de recurrencia de hasta el 50% (Tabla 2).

Los tratamientos con fármacos tópicos han sido escasamente estudiados y parecen proporcionar resultados clínicos aceptables con persistencia de la displasia epitelial después del tratamiento (Tabla 3). Sus notables efectos adversos comprometen la adherencia del paciente al tratamiento, en particular con el fluorouracilo tópico al

5% . Sin embargo, las recurrencias parecen estar mejor controladas con imiquimod tópico al 5% y gel de diclofenaco al 3% que por el 5-fluorouracilo tópico al 5% o el ácido tricloroacético al 50%^{8,9}.

Tabla 1. Sumario de tratamientos quirúrgicos para la queilitis actínica, publicados en los últimos 25 años.

Autor, Año, País	Paciente (H/M)	Criterios Diagnósticos	Tratamiento Quirúrgico	Resultados clínicos Post-tratamiento	Resultados Histológicos Post-cirugía	Resultados cosméticos	Eventos adversos	Seguimiento	Tasa de recurrencia	Malignización cáncer labial
Alamillos-Granados 1993 España	n=19 (19/0)	Clinica: QA=19 Histológica: CCS=2	CO ₂ láser Bermellectomia (8W)	Banda fibrosa, 6 m (n=3)	DL=7 Mod.D=4 DS=2 CCE=2	Excelente aceptación	2-3 d post-tratamiento: dolor (n=7)	6 m	No publicado	No publicado
Hohenleutner 1999 Alemania	n=19	Clinica & histológica	CO ₂ láser vaporización	Erosión 2 m post-tratamiento (n=1)	No evaluado	Excelentes resultados cosméticos	cicatriz (n=1)	16 m	Recurrencia (n=1)	No
Laws, 2000 USA	n=14 (13/1)	Histológica (DE)	1.E (5W-4.3W) 2.CO ₂ Láser (18W,360mj/cm ²)	Mejoría todos los pacientes (ND)	N=5, 3-m biopsia seguimiento	ND	Mínimo dolor (ND)	3 m	Recurrencia (n=1)	1 CCE (1 CCE 3-m previos)
Satorres 2001 España	n=54 (32/22)	Clinica	Bermellectomia: Bisturi frío=41 CO ₂ láser=13	Endurecimiento labial (n=4)	Displasia (n=2)	Bueno (85.2%)	Dolor Residual (50%) Parestesia (n=1)	25 m	2.CO ₂ láser (Recurrencia (n=5)	2. CO ₂ láser CCE (n=1)
Orenstein 2007 Israel	n=12	Clinica: 12 histológica: 8	Er:YAG láser spot 3 mm (16.9-24 J/cm ²) 10 Hz	No pérdida funcional	No evaluado	Excelentes	Sangrado (41.7%)	23,1 m	No recurrencias	No
de Godoy 2009 Brasil	n=40 (36/4)	histológica (ED)	1. CO ₂ láser 250 mJ, 5 W 2. CO ₂ láser 350 mJ, 3.5 W	RC: 35	1. ND=53.8% 2. ND=61.5%	Cicatrización No visible	N=12 dolor moderado.	6-30 m	Recurrencias 1.(12.5%) 2. (12.5%)	No
Armenores 2010 Australia	n=99 (68/31)	Clinica & histológica: 91 Clinica: 8	Er: YAG láser Ablación (1 J/cm ²) & coagulación	Función (%): Mejor=18.2 Sin cambio=79.2	No evaluado	Mejoría (92.2%)	Disestesias=2.6% Dolor =1.3% Quemazón=1.3%	65.7-m	15.2% tasa recurrencias	No
Castiellas 2010 España	n=43 (34/9)	Clinica	Vaporización láser CO ₂ (2 W)	No anomalías Clínicas o funcionales	No evaluados	Cicatriz Residual. (No interferencia funcional) (n=2)	No eventos adversos neurológicos	29.4-m	Recurrencia local a 13, 14 y 16 m post-tratamiento(n=3)	CCE a 12 & 20-m post-tratamiento: n=2
Roscoe 2011 Brasil	n=32 (13/19)	Clinica & histológica (DE)	1. Bermellectomia 2.(W-plastia) Bermellectomia	No alteraciones funcionales	Espécimen quirúrgico: 2 CCE 1 CCB	Asociación entre no retracción y plastia en W.	1.Parestesia=23.5% 2.Parestesia=33.3%	19-m	Non publicado	No publicado

QA: Queilitis actínica; * Biopsia incisional; **Biopsia escisional o espécimen quirúrgico tras biopsia incisional diagnóstica; RC: Resolución completa; d: Días; s: Semanas; m: Meses; ; Er:YAG: erbium-yttrium-aluminum-garnet; CCE: Carcinoma de células escamosas; CCB: Carcinoma de células basales; H: Hombre; M: Mujer; DE: Displasia epitelial; ND: no displasia

Tabla 2. Resumen de los estudios, en los últimos 10 años, que informan sobre la terapia fotodinámica en tratamiento de QA.

Autor año País	Pacient. (M/F)	QA Criterio Diagnóstico (*)	TFD Luz Láser	Agente Foto-sensibilizante	Protocolo TTO	Resultados clínicos Clínica después de tto; CC vs no-CC	Resultados histológicos (después del tto. En el seguimiento) (**) (***)	Resultados cosméticos	Efectos adversos	Seguimiento	Tasa malignización (cáncer de labio)
Sotiriou 2010 Grecia	n=40 (40/0)	Histológico (DE)	Luz roja	ALA	40 J/cm ²	CC: 22/26 después de 18 m	CC: 17/22 después de 18 m	Excelente: 81.8% (18/22)	Dolor y quemazón (Medio a moderado)	18 m	Ninguno
Sotiriou 2011 Grecia	n=34 (33/1)	Histológico	Luz roja +Imiquimod	MAL	40 J/cm ²	CC: 90% después de 3 m	CC: 73% después de 12 m	No evaluado	Medio-moderado todos resueltos en 8 d	12 m	No publicado
Zaiac 2011 USA	n=16 (7/9)	Clinico=11; Histológico=5	Luz azul (417nm)	ALA TFD	1640' repetido después 3-5 w	CC: 3. Bueno:12 Sin recurrencias	CC confirmado por biopsia en un solo caso	Excelente 100%	Medio dolor en irradiación Sequedad 2-3 edema 1-2 d	1 m	Ninguno
Ribeiro 2012 Brasil	n=19 (10/9)	Histológico (DE)	Luz roja (LED)	MAL	37 J/cm ²	CC: 47% a 68%	CC: 16% DE: 84%	85% satisfactorio	Dolor moderado. Todos resueltos en 7 d	51 a 94 d	No publicado
Calzavara-Pinton 2012 Italia	n=43 (27/16)	Clinico	Luz roja	MAL	37 J/cm ²	CC: 62.8% después de 4.2 m	No evaluado	Excelente	Dolor insoportable: 11.6%	4.2 m	No publicado
Kim 2013 Corea	n=10 (6/4)	Histológico	Luz roja	MAL	37 J/cm ²	CC: Sobre 30% después de 45 m (n=2 recurrencias)	No evaluado	No evaluado	Bien tolerado	45 m	No publicado
Choi 2015 Corea	n=33 1: n=14 (9/5) 2: n=19 (11/8)	Histológico	1: Er:YAG AFL+ luz roja luz de diodo 2: luz roja de diodo	MAL	37 J/cm ²	1: CC=12 después 3 m 2: CC=10 después 3 m (p=0.040) Todavía significativas después de 12 m	12 m recurrencias 1: 8% 2: 50%	Excelente o bueno 1: 73% 2: 60%	Dolor medio/moderado. Todos resueltos en 7 d)	12 m	No publicado
Fai 2015 Italia	n=10 (6/4)	Refractario QA: Clínico	Luz de día	MAL	2 h aire libre	CC=7 después de 3 m CC=5 después de 6-12 m	No evaluado	No evaluado	Medio: n=7 Todos resueltos en 3-7 d	3 m	No declarados
Suárez-Pérez 2015 España	n=10 (8/2)	Histológico	Luz roja LED	MAL	20 J/cm ² + 80 J/cm ²	CC= 8 después de 3 m 2 recurrencias	QA=5 después de 3 m ***	Excelente o bueno 80%	Menor: n=7 Moderado: n=3 Todos resueltos en 14 d	1 m	No publicado
Chaves, 2016 Brasil	n=16 (10/6)	Histológico	Luz roja LED	MAL	37 J/cm ²	CC=10 (62.5%)	Persistencia de displasia después del tto.	No evaluado	Eritema & Edema. Herpes labial (n=1)	3 m	No publicado

*:Biopsia incisional; **: Muestra quirúrgica después de la biopsia diagnóstica incisional; ***: Biopsia incisional después del tratamiento; CC: curación completa; H: Hombre; M : Mujer; TFD: Terapia fotodinámica; EC: Evaluación de la calidad; TTO: tratamiento

Tabla 3. Resumen de los artículos que informan acerca de la terapia con fármacos tópicos en QA.

Autor Año País	Pacientes (M/F)	Criterios para diagnóstico de QA (*)	Medicación empleada	Protocolo	Duración del tto.	Resultados clínicos tras tratamiento	Resultados histológicos (después de tratamiento en seguimiento) (**) (***)	Resultado cosmético	Efectos adversos	Seguimiento	Recurrencia	Malignización (cáncer labio) n(%)
Epstein, 1977, EEUU	n=12 (8/4)	Daño difuso severo (histológico=6) 3previo a carcinoma labial	5-FU (solución 5%)	3-4 veces al día	X=12 d (9-15días)	Excelente.	No valorado	No valorado	Disconfort labial Inflamación.	X=22-m (2-48 m)	2/12	No publicado
Robinson, 1989 EEUU	1. n=10 2. n=10	AC diagnóstico patológico (DE)	1.FU Solución 5% 2.TCA (50%)	1.3 veces/d durante 14 días	1. 14 d 2. Peeling químico (2/día)	No valorado	Biopsia después de 1 año 1. DE (n=5) 2. DE (n=10)	No valorado	1. Irritación & dolor 2. No	1. 50-m 2. 49-m	1. n=5 2. n= 7	Ninguno
Smith, 2002 EEUU	n=15 (12/3)	Clinico & histológico	5% imiquimod crema,	3 veces por semana	4-6 semanas	todos CC;	No valorado	No valorado	Inflamación moderada - marcada	n=15, 4 s n=7, 1 años	No recurrencias	No publicado
Lima, 2010 Brasil	n=27 (24/3)	Clinico (formas ulceradas excluidas)	3% diclofenaco en gel ácido hialurónico	2 veces al día	30-180 días	CC=12/22 (44%) CP=15/22 (56%)	CP= Displasia media-moderada (**)	No satisfecho (n=7)	Bien tolerada (2 efectos adversos)	1 año	No recurrencias	No publicado

(*)= biopsia incisional; (**)= biopsia excisional después del tratamiento; CC= curación completa; CP= curación parcial; FU: fluorouracil; TCA: ácido tricloroacético; m: mes; DE: displasia epitelial; TTO: Tratamiento; DE: Displasia epitelial

La selección de la terapia debe hacerse de manera individualizada y guiarse por los hallazgos patológicos y el potencial de transformación maligna, teniendo en cuenta los perfiles de efectos secundarios, los deseos cosméticos del paciente, y la evidencia científica disponible. Por lo tanto, las técnicas de bermellectomía podrían reservarse para QA difusa con displasia grave, mientras que las técnicas de vaporización con láser podrían utilizarse ante lesiones difusas o multicéntricas con displasia leve o moderada, siempre que se obtenga una alta seguridad diagnóstica preoperatoria. Las lesiones circunscritas de QA sospechosas de malignidad deberían eliminarse mediante escisión o vaporización si se detecta displasia moderada/grave, o bajo criterios oncológicos si se diagnostica carcinoma de células escamosas en la biopsia (una o más) incisional previa. Las lesiones no displásicas de QA, ya sean circunscritas o difusas, podrían ser tratadas con fármacos. En este sentido, el imiquimod y el diclofenaco han obtenido buenos resultados. La terapia fotodinámica continúa con unas indicaciones poco claras de uso¹⁰. En cualquier caso, las medidas preventivas y el seguimiento regular después del tratamiento deben ser obligatorios.

A modo de resumen, el tratamiento quirúrgico es la primera línea de tratamiento para las QA y ha demostrado ser útil para el control clínico y patológico de esta entidad. Sin embargo, no hay evidencia de ningún tratamiento efectivo para prevenir las transformaciones malignas. Los procedimientos no quirúrgicos han mostrado resultados menos consistentes, aunque la terapia con fármacos podría optimizar los resultados obtenidos por otros enfoques terapéuticos.

Bibliografía

- van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45:317-23.
- Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, et al. Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. *Acta Derm Venereol.* 2018 Nov 5;98(10):970-974.

3. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A . Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent*. 2018 Nov;9(4):e12343.
4. Mello FW1, Miguel AFP1, Dutra KL1, Porporatti AL2,3, Warnakulasuriya S4,5, Guerra ENS6, Rivero ERC7. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018 Aug;47(7):633-640.
5. Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol*. 2007;34:309-14.
6. Sanchez-Conejo-Mir J, Perez Bernal AM, Moreno-Gimenez JC, Camacho-Martinez F. Follow-up of vermilionectomies: evaluation of the technique. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12:180-4.
7. Takahama Junior A, Kurachi C, Cosci A, Pereira Faustino IS, Camisasca DR, da Costa Fontes KB, Pires FR, Azevedo RS. Usefulness of tissue autofluorescence imaging in actinic cheilitis diagnosis. *J Biomed Opt*. 2013;18:76023.
8. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor part II. Therapeutic perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:187-98.
9. Dufresne RG Jr, Curlin MU. Actinic cheilitis. A treatment review. *Dermatol Surg*. 1997;23:15-21.
10. Kim SK, Song HS, Kim YC. Topical photodynamic therapy may not be effective for actinic cheilitis despite repeated treatments. *Eur J Dermatol*. 2013;23:917-8.

CAPÍTULO 16

Despistaje y detección de casos. Procedimientos auxiliares de ayuda al diagnóstico en el cáncer oral

Pía López Jornet

Catedrática de Medicina Bucal. Departamento Dermatología, Estomatología, Medicina Física y Radiología
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Murcia.

Francisco José Gómez García

Profesor Ayudante Doctor.
Medicina Bucal Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Murcia

Fé Galera Molero

Profesora Asociada de Medicina Bucal
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Murcia

Objetivos

- Describir las pautas para realizar una correcta exploración oral enfocada a la detección precoz del cáncer oral.
- Conocer las técnicas no invasivas al alcance del clínico para despistaje de lesiones sospechosas y ayuda al diagnóstico.
- Exponer los últimos avances en el diagnóstico del cáncer oral a través de pruebas salivales

Ideas relevantes

1. El examen oral convencional, incluida la inspección visual y la palpación es el método de rutina.
2. Las técnicas de diagnóstico de tinción con colorantes y de visión óptica mejoran la identificación y los márgenes de las lesiones; sin embargo, la experiencia del examinador influye de forma importante, mejorando el resultado en manos de expertos.
3. El análisis de la saliva tiene un gran interés debido a su potencial revolucionario como

método de muestreo no invasivo, predicción del comportamiento tumoral y respuesta a la terapia.

Resumen

El método recomendado para el screening del cáncer oral es un examen sistemático y estandarizado, que incluye una historia completa con antecedentes médicos, hábitos (tabaco y alcohol, infecciones) y examen clínico (extraoral e intraoral). En cuanto al diagnóstico, será dado por la biopsia y estudio histopatológico, considerándose complementarias las técnicas de tinción celular y las basadas en luz (quimiofluorescencia y autofluorescencia).

La saliva presenta un gran potencial en la búsqueda de marcadores tumorales que permitan un diagnóstico precoz de cáncer oral y/o una predicción de la agresividad de un determinado tumor, tanto por su composición como por su fácil acceso y conservación. Sin embargo, se necesita más investigación en los diferentes campos para alcanzar este objetivo.

Despistaje y detección de casos. Procedimientos auxiliares de ayuda al diagnóstico en el cáncer oral

1. Despistaje y detección de casos

El diagnóstico precoz del cáncer oral, afecta directamente al aumento en la supervivencia a la enfermedad. La falta de identificación de los signos y síntomas clínicos, el alto número de factores de riesgo (tabaco, alcohol, dietas e infecciones), así como la ausencia de programas de prevención, nos llevan a que la mayor parte de los *carcinomas orales* sean detectados en estadios avanzados, con mayor complejidad de tratamientos y con mayores tasas de mortalidad y morbilidad¹.

El "**screening**" o **cribado**, consiste en la aplicación de estrategias o técnicas sobre una población para detectar una enfermedad en individuos en ausencia de signos o síntomas de esa enfermedad. El objetivo es diagnosticar afecciones tratables en la etapa más temprana. El cáncer oral es un candidato potencial para el cribado, ya que se postula que la mayoría de los casos están precedidos por trastornos orales potencialmente malignos (TOPM), cuya identificación temprana y tratamiento correcto, influiría en la disminución de la incidencia de transformación maligna².

Como herramienta de prevención, se recomienda un examen sistemático y estandarizado, que incluya una historia completa con antecedentes médicos, hábitos (tabaco y alcohol) y examen clínico (extraoral e intraoral). Se considera población de riesgo en cáncer oral a hombres y mujeres mayores de 40 años, fumadores y bebedores.

1.1 Autoexploración

La autoexploración como método de detección precoz del cáncer es muy bien aceptada por el paciente. Es una herramienta necesaria en el *screening* del cáncer oral, y debe ser el odontólogo el que instruya a los pacientes para la realización correcta de la técnica (Tabla1).

Tabla 1: Pasos para realizar la *autoexploración*

✓	El autoexamen comienza con la boca cerrada. Observar los labios y sus bermellones.
✓	A continuación, sostener el labio con la yema de los dedos, y girarlo hacia fuera mirándolo cuidadosamente.
✓	Seguidamente, inspeccionar los dientes y encías, posteriormente, con la boca abierta, la cara interna de los dientes y sus encías. También en esta posición, mover y examinar la cara interna de las mejillas.
✓	Posteriormente, subir la punta de la lengua hacia el paladar, luego hacia los lados y mirar los bordes laterales y la parte inferior, el suelo de la boca. Se puede ayudar sujetando la punta de la lengua, con los dedos, o ayudándose con una gasa.
✓	Finalmente, sacar la lengua hacia fuera para observar la parte superior y posterior e inclinar la cabeza para examinar el paladar.
✓	Buscaremos cualquier tipo de cambio, de color, manchas rojas, blancas u oscuras, o cualquier tipo de bulto en labios y encías, en las mejillas, lengua, paladar o cualquier zona de la boca.

1.2 Exploración clínica oral

Los exámenes orales convencionales, incluida la inspección visual y la palpación, son los métodos de rutina para la detección de lesiones orales. El examen clínico (extraoral e intraoral) constituye el criterio de referencia de cribado de cáncer y se considera un procedimiento estandarizado, que debe incluir siempre un orden sistemático para la evaluación de las estructuras orales. Se trata de un método simple, no invasivo, seguro y aceptado por los pacientes permitiendo detectar la enfermedad en estadios iniciales. Tiene un alto valor predictivo positivo y tasas bajas de falsos negativos (alta sensibilidad).

Tabla 2: Evaluación paso a paso en el examen de cabeza y cuello.

EXAMEN EXTRAORAL

- Coloque al paciente en posición vertical sentado
- Inspeccione la cabeza y región del cuello de la asimetría, hinchazones u otras discrepancias.
- Palpe el cuello submandibular y regiones supraclaviculares de los ganglios linfáticos.
- Inspeccione y palpe los labios y los tejidos periorales.

El examen intraoral incluye sistemáticamente la inspección y palpación de todos los tejidos blandos de la cavidad oral prestando especial atención a los sitios de alto riesgo, que incluyen los bordes laterales y cara ventral de la lengua, suelo de boca y el complejo de paladar duro y blando. Debe realizarse la exploración siempre en orden y se recomienda el expuesto en la Tabla 3.

Una vez identificadas las lesiones sospechosas, el diagnóstico de certeza del cáncer oral nos lo dará siempre la biopsia oral con evaluación histológica.

Tabla 3: Examen intraoral de la cavidad oral (Poh y col, 2007)

EXAMEN INTRAORAL. POH Y COL, 2007

- Coloque al paciente en una posición semi-reclinada.
- Examen externo de los labios.
- Examen de la mucosa labial. Con la boca entreabierta se everten los labios y se explora la mucosa del superior y del inferior intraoralmente.
- Examen de las mucosas yugales. Con la boca entreabierta se explora, separando con dos espejos, cada mucosa yugal (en sus tercios anterior, medio y posterior). Luego se palpa bimanualmente (con una mano dentro y otra fuera de la boca). Se examina la función salival masajeando cada área parotídea sucesivamente y observando si aparece saliva en la carúncula del Stenon a la altura del primer molar superior.
- Examen de las mucosas alveolares. Con la boca entreabierta como continuación de las mucosas labiales y yugales.
- Examen del paladar duro. Se realiza la exploración de sus tercios anterior, medio y posterior. El paciente debe mantener la boca abierta al máximo, mientras que el explorador sujeta la lengua hacia abajo con uno de los espejos o con el depresor de madera.
- Examen de la mucosa faucial: paladar blando, pilares amigdalinos y orofaringe.
- Examen de la cara dorsal de la lengua. Inspección y palpación. Primero mientras el paciente saca la lengua y después mientras tiramos de la punta con una gasa.
- Examen de la cara ventral y bordes laterales de la lengua. Primero mientras que el paciente toca el paladar con la lengua y luego tirando de la punta con la gasa y rotando hacia la derecha y hacia la izquierda mientras que, con la otra mano y un espejo, mantenemos separada la mucosa yugal.
- Examen del suelo de la boca. Con inspección y palpación bimanual. Identificamos a cada lado la carúncula del conducto de Wharton, junto al frenillo lingual, mientras masajeamos la región submandibular para observar la salida de la saliva. Se palparán también las glándulas sublinguales.

EXAMEN CLÍNICO CÁNCER ORAL



INSPECCIÓN VISUAL Y PALPACIÓN BIMANUAL.

1. ZONA SUPRACLAVICULAR Y CERVICAL
2. ZONA SUBMENTONIANA Y SUBMANDIBULAR
3. LABIOS Y TEJIDOS PERIORALES. LÍNEA ROJO LABIAL.
4. LABIOS INTRAORAL.
5. ENCÍAS.
6. MUCOSAS YUGALES. EXPLORAR TRES TERCIOS. GLANDULAS PARÓTIDAS Y STENON.
7. PALADAR DURO Y MUCOSA FAUCIAL: PALADAR BLANDO, PILARES AMIGDALINOS Y OROFARINGE.
8. 9. Y 10. LENGUA: DORSO Y VIENTRE LINGUAL Y BORDES LATERALES, EXPLORAR TRES TERCIOS. AYUDADOS DE UNA GASA Y/O DEPRESOR LINGUAL.
11. SUELO DE BOCA.

2. Procedimientos auxiliares de ayuda al diagnóstico

2.1. Tinción vital

Las tinciones vitales engloban una serie de pigmentos con tendencia a fijarse en áreas tisulares con una tasa de proliferación celular elevada. Estas tinciones ayudan a resaltar las características lesionales, a identificar lesiones satélite y áreas de lesión no evidente y, sobre todo, a seleccionar el lugar idóneo para la toma de biopsia. La mayoría de autores consideran la tinción vital como un apoyo para la detección de TOMP y cáncer oral, pero sin valor diagnóstico.

El **azul de toluidina** es la tinción vital más utilizada para la detección precoz del cáncer oral. Se trata de un colorante catiónico metacromático con una alta afinidad por componentes tisulares ácidos, como los ácidos nucleicos. Las células neoplásicas y displásicas tienen mayor contenido de ácidos nucleicos que las normales, captando así mayor cantidad de colorante.



Figura 1. Tinción con azul de toluidina

Tabla 4: Pasos a seguir para el uso del azul de toluidina (Mashberg)

MODO DE EMPLEO DEL AZUL DE TOLUIDINA SEGÚN MASHBERG
1. Enjuague con suero fisiológico (eliminación de restos groseros)
2. Enjuague con ácido acético al 1% (mucolítico)
3. Enjuague con azul de toluidina al 1% (tinción)
4. Finalmente enjuague con suero fisiológico de nuevo (eliminación de excedente)

*Otros autores no aconsejan el enjuague sino la pincelación de una zona concreta, primero con ácido acético al 1% y luego con el azul de toluidina

Uno de los principales problemas que presenta es la discriminación entre zonas positivas y negativas, ya que tras su uso se obtiene un área con diferentes intensidades de azul³⁻⁵. Para la mayoría de autores, sólo deben considerarse positivas aquellas zonas teñidas en azul oscuro. Algunos autores aconsejan incluso, la utilización de técnicas de análisis de imagen para la identificación de áreas positivas⁵. El otro gran problema es que, aunque tiene una sensibilidad relativamente alta, la especificidad es baja, debido a los falsos positivos que genera. Su uso es extendido entre los clínicos para el manejo de pacientes de alto riesgo, así como en pacientes con lesiones

extensas o multifocales, como una herramienta de ayuda en su seguimiento y en la decisión de la pertinencia de la toma de biopsia y su localización.

Otro colorante es el **azul de metileno**, que tiene un mecanismo de acción similar al del azul de toluidina, acoplándose a zonas acidófilas de la célula. Debido a su baja toxicidad y a que es más económico que el azul de toluidina, algunos autores sugirieron que sería conveniente sustituirlo por éste. Otros, sin embargo, no lo aconsejan por la presencia de falsos negativos.

También entrarían dentro de este grupo el **rosa de bengala** o la **solución de Lugol**. En la actualidad, se está intentando aumentar la sensibilidad y especificidad de estos colorantes⁶, pero estos trabajos se encuentran aún en fase experimental.

2.2. Métodos diagnósticos basados en luz ²⁻⁹

Seguramente son las técnicas coadyuvantes de screening de cáncer oral que más atención han suscitado en la última época. La técnica de **quimioluminiscencia** se basa en el fenómeno de reflectancia, en el que se mide la proporción de luz que una superficie es capaz de reflejar; y es capaz de detectar los cambios metabólicos y estructurales en los tejidos de la mucosa debido a las diferentes propiedades de absorción y de reflectancia. La visualización por quimioluminiscencia es comercializada bajo los nombres ViziLite®, ViziLite Plus® (Zila Pharmaceuticals, Inc., Phoenix, Arizona) y MicroLux DL® (AdDent Inc., Danbury, CT, USA).

Con ViziLite®, el paciente se debe enjuagar con una de solución de ácido acético al 1% seguido del examen visual directo de la cavidad oral mediante una fuente de luz azul-blanco. A la hora de interpretar los resultados se establece que, ante una luz ligeramente azulada, el epitelio se considera normal (sano), mientras que el epitelio anormal aparece claramente blanco (lesiones aceto-blancas). ViziLite Plus® también proporciona una solución de azul de toluidina para destacar las lesiones orales, aumentando así la eficacia del método.

En resumen, puede ser útil como herramienta complementaria de examen para la visualización general de la cavidad oral, para evaluar el brillo, la nitidez y textura de una lesión durante el examen rutinario clínico, pero no ayuda a la identificación de lesiones malignas o potencialmente malignas de la mucosa, le falta efectividad y pruebas clínicas. Pero a pesar de sus limitaciones, estas tecnologías pueden resultar beneficiosas en pacientes con múltiples lesiones en su cavidad oral.

Autofluorescencia: El sistema VELscope® (Figura 2) es un dispositivo óptico con un cono de luz azul de 400-460 nanómetros de longitud de onda que permite la visualización directa de la fluorescencia del tejido y los cambios que se producen en ésta cuando hay presencia de tejido patológico. Las células epiteliales de la mucosa absorben la energía luminosa y la vuelven a emitir en forma de fluorescencia para ser visualizada por el ojo humano directamente. La tonalidad para poder interpretar los resultados sería: el color verde claro para tejidos sanos y el verde oscuro o negro para patología.



Figura 2. VELscope®

Al mejorar la visualización de las características clínicas de las lesiones, se puede utilizar como herramienta complementaria al examen visual, y especialmente podría ayudar en la selección del sitio o sitios correctos para toma de biopsia (Figura 3). La literatura indica que VELscope® puede diferenciar entre la mucosa normal y las anormalidades de la mucosa. Sin embargo, no es muy específico en la detección de trastornos orales potencialmente malignos y como resultado da lugar a una alta tasa de falsos positivos. Se describen sus características en la tabla 5.



Figura 3. Manejo del VELscope®.

Tabla 5: Características del sistema VELscope®.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA VELscope®	
FORTALEZAS	LIMITACIONES
1. Fácil de usar y no invasivo	1. Necesita un ambiente oscuro
2. No se necesitan reactivos consumibles / sin costo recurrente	2. Alto costo inicial de instalación
3. Proporciona resultados en tiempo real	3.No hay registro permanente a menos que sea fotografiado
4. Puede ser realizado por una amplia gama de operadores después de un entrenamiento corto	4. Baja especificidad por displasia, alta tasa de derivación y exceso de tratamiento
5. Alta sensibilidad para cualquier trastorno de la mucosa oral	

Intraquirúrgicamente, con el uso de esta técnica se demostró que, en la mayoría de los casos, los límites quirúrgicos de las lesiones determinados a luz visual eran incorrectos, la pérdida de fluorescencia se extendía más allá de los límites visibles de la lesión, con valores desde 4 mm hasta 25 mm. En resumen, el VELscope® no debe ser usado como herramienta de diagnóstico solamente, aunque sí puede ser un complemento al examen visual y a la palpación y puede ser útil en la identificación del campo intraoperatorio de alto riesgo por especialistas.

Las técnicas de diagnóstico basado en luz (quimiofluorescencia y autofluorescencia) mejoran la identificación de lesiones orales. Sin embargo, la experiencia del examinador influye de forma importante, mejorando el resultado en manos de expertos. Además, estas técnicas no son capaces de diferenciar lesiones inflamatorias benignas de lesiones con displasia, originando falsos positivos y sobretratamiento.

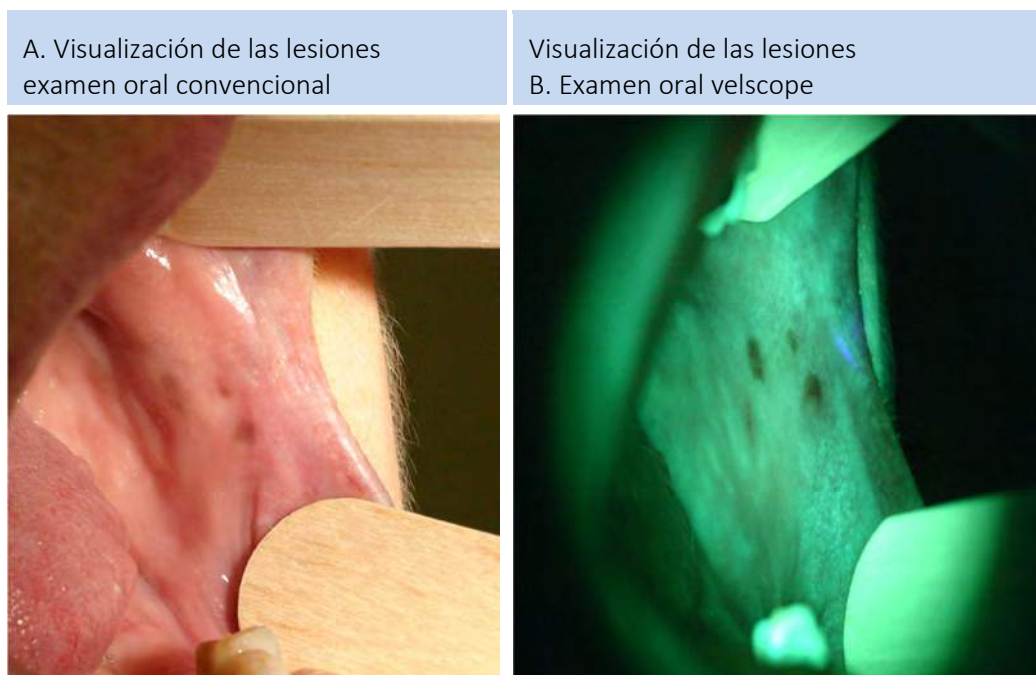


Figura 4. Protocolo de autofluorescencia.

Optimizar las tecnologías para realizar ayudas de cribado está a la vanguardia de la investigación actual. Sin embargo, por el momento no hay suficiente evidencia para sacar conclusiones válidas sobre la efectividad de la quimiluminiscencia y de los dispositivos de imagen autofluorescentes como adjuntos de cribado.

3. Saliva como elemento diagnóstico en el cáncer oral

El análisis de la saliva tiene un gran interés debido a su potencial revolucionario como método de muestreo no invasivo. La obtención de material biológico para análisis molecular mediante la extracción de fluidos corporales (en este caso saliva), que contienen una amplia información sobre la biología tumoral ha sido denomina-

da por algunos autores como *biopsia líquida*. Es una herramienta de diagnóstico no invasiva, basada en la detección de células tumorales circulantes (CTC), ADN tumoral circulante (ctDNA) y ARN tumoral circulante (ctRNA), proteínas y exosomas. Se trata, por tanto, de obtener un perfil molecular para cada paciente que ayude al diagnóstico, previsión de la agresividad tumoral y respuesta individual a la terapia (pronóstico)¹⁰⁻¹².

Estas sustancias, producidas por el propio tumor o por el huésped en respuesta al mismo, se denominan **biomarcadores**, y pueden ser medidos en sangre, tejido o secreciones (orina y saliva).

Tabla 6: Descripción del marcador ideal

CARACTERÍSTICAS DEL MARCADOR IDEAL
<ul style="list-style-type: none"> • Debe ser específico para un tipo de tumor • No detectable en pacientes sanos • Sensible para el diagnóstico temprano o screening • Concentración sea proporcional al tamaño del tumor • Vida media corta para poder valorar respuesta al tratamiento • Aumentos y descensos predecibles, relacionados a respuesta tumoral y fácilmente accesible y medible

Tabla 7: Marcadores tumorales descritos para el carcinoma oral de células escamosas

MARCADORES DE CANCER ORAL (MADERA ANAYA 2013)
<p>Marcadores de crecimiento tumoral</p> <p>a. Telomerasa. Se considera solo como un marcador coadyuvante en el diagnóstico de cáncer oral.</p> <p>b. Endotelina-1 (ET-1). Los niveles de ET-1 mRNA y proteína de ET-1 están elevados en el cáncer oral.</p> <p>c. Ciclina D. La amplificación y sobreexpresión de la ciclina D1 se correlaciona con la progresión celular de la proliferación tumoral y metástasis.</p> <p>d. Ki-67. Altos índices de Ki-67 en saliva en pacientes con carcinomas orales de células escamosas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y mal pronóstico.</p> <p>e. Galectinas. La intensa inmunexpresión de galectinas 1, 3, y 7 sugiere la participación de estas proteínas en la carcinogénesis oral y su uso como biomarcadores de comportamiento biológico y progresión del tumor en el carcinoma de células escamosas.</p>
<p>Marcadores de supresión tumoral</p> <p>La proteína p53 está frecuentemente mutada en los carcinomas orales de células escamosas. Puede servir como biomarcador muy específico para la presencia de células tumorales.</p>
<p>Marcadores de invasión tumoral</p> <p>a. Metaloproteinasas de matriz (MMP). Están involucradas en el proceso de metástasis y se asocian a los estadios finales de la enfermedad.</p> <p>b. Proteína de unión a calcio S100p. Participan en diversos procesos celulares claves tanto para la transducción de señales, motilidad y diferenciación celular. Se relaciona principalmente con la metástasis.</p>
<p>Marcadores enzimáticos</p> <p>La lactato deshidrogenasa (LDH) es un biomarcador inespecífico para el cáncer oral debido a que se puede encontrar aumentada por diversos procesos que ocurren en la cavidad oral.</p>
<p>Marcadores intracelulares</p> <p>Cyfra 21-1. Resultados no concluyentes para la predicción de la supervivencia</p>

Existen más de 100 biomarcadores potenciales para el carcinoma oral de células escamosas, basados principalmente en la comparación de los niveles o concentración en sujetos con cáncer bucal y sujetos controles. Estos se pueden agrupar en: 1)

compuestos no orgánicos, 2) péptidos y proteínas, 3) ADN, ARN mensajero y micro ARN, 4) biomarcadores metabólicos y 5) biomarcadores químicos y de actividad enzimática. En la tabla 7 se enumeran los más relevantes.

Pero en la saliva nos encontramos también marcadores para detectar el cáncer en localizaciones distantes de la cavidad oral. CA125 se ha utilizado como marcador de cáncer de ovario; o proteínas salivales para el cáncer gástrico (1472.78 Da, 2936.49Da; 6556.81Da; 7081,17Da) entre otros.

Tabla 8: Principales problemas de la saliva como biomarcador de cáncer.

LIMITACIONES DE LA SALIVA COMO BIOMARCADOR DE CáNCER
1. La falta de estandarización de condiciones y métodos de recolección, procesamiento y almacenamiento de muestras de saliva.
2. Métodos de procesamiento de saliva, la preservación de la muestra.
3. Gran variabilidad debido a variaciones biológicas inherentes dentro de diferentes individuos y grupo; los laboratorios tienen dificultades para determinar el nivel de referencia.
4. Presencia de procesos inflamatorios orales comunes en la cavidad oral, periodontitis, trauma, placa dental, infección.

Para concluir, pese a que la saliva representa un fluido enriquecido con multitud de sustancias susceptibles de ser utilizadas como marcadores tumorales en pacientes con cáncer oral y de otros tipos, se necesita más investigación en los diferentes campos para incorporar este tipo de pruebas a la terapia oncológica actual.

Bibliografía

1. Schwarz RA, Gao W, Redden Weber C, Kurachi C, Lee JJ, El-Naggar AK. Noninvasive evaluation of oral lesions using depth-sensitive optical spectroscopy. *Cancer* 2009; 115:1669-79.
2. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P. et al. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck* 2007; 29:71-6.
3. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller J et cols. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 111:568-77.
4. Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carrozzo M, Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncol* 2006; 42:89-95.
5. Guneri P, Epstein JB, Ilhan B, Kaya A, Boyacioglu H. Clinical application of a digital method to improve the accuracy of color perception in toluidine blue stained oral mucosal lesions. *Quintessence Int* 2013; 44:619-627.
6. Wang B, Wang JH, Liu Q, Huang H, Chen M, Li K, Li C, Yu XF, Chu PK. Rose-bengal-conjugated gold nanorods for in vivo photodynamic and photothermal oral cancer therapies. *Biomaterials* 2014; 35:1954-1966.

7. Rashid A, Warnakulasuriya S The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2015;44:307-28.
8. Lopez-Jornet P, De la Mano-Espinosa T. The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. An update. *Int J Dent Hyg* 2011; 9: 97–100.
9. Amirchaghmaghi M, Mohtasham N, Delavarian Z, Shakeri MT, Hatami M, Mosannen Mozafari P. The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:19-27.
10. Madera Anaya MV. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. *Av. Odontoestomatol* 2013; 29 (6): 293-302
11. Saxena S, Sankhla B, Sundaragiri KS, Bhargava A. A Review of Salivary Biomarker: A Tool for Early Oral Cancer Diagnosis. *Adv Biomed Res.* 2017;6:90.
12. Rapado-González Ó, Majem B, Muínelo-Romay L, López-López R, Suarez-Cunqueiro MM. Cancer Salivary Biomarkers for Tumours Distant to the Oral Cavity. *Int J Mol Sci.* 2016;12;17(9).

CAPÍTULO 17

Biopsia Líquida en Cáncer Oral

Óscar Rapado-González

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Odontología. Unidad de Análisis de Biopsia Líquida, Oncología Médica Traslacional (Oncomet), Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS)

Fátima Lousada-Fernández

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, España

María Mercedes Suárez-Cunqueiro

Profesora Contratada Doctora. Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas, Facultad de Medicina y Odontología. Grupo de Investigación en Ciencias Orales, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS).

Objetivos docentes

- ¿Qué es la biopsia líquida?
- ¿Qué ventajas aporta la biopsia líquida respecto a la biopsia sólida?
- ¿Qué biomarcadores utiliza la biopsia líquida en el cáncer oral?

Ideas relevantes

1. La biopsia líquida permitirá valorar el riesgo que tiene un individuo de desarrollar cáncer oral.
2. La biopsia líquida permite realizar un diagnóstico precoz del cáncer oral, evaluar el pronóstico, seleccionar dianas terapéuticas, monitori-

zar el tratamiento y realizar un seguimiento post-tratamiento.

3. El análisis de biomarcadores circulantes específicos de cáncer oral supondrá un hito en el desarrollo de una medicina oncológica de precisión.

Resumen

La biopsia líquida representa una herramienta clave en el desarrollo de una oncología de precisión. Las células circulantes tumorales, el ADN libre circulante, el ARN libre circulante (principalmente los microARNs) y los exosomas constituyen potenciales biomarcadores de biopsia líquida para la detección, manejo terapéutico y monitorización de los pacientes con cáncer oral.

Biopsia Líquida en Cáncer Oral

1. ¿Qué es la biopsia líquida?

La biopsia líquida consiste en el análisis de material procedente del tumor a partir de una muestra de un bio-fluido como puede ser la sangre, la saliva y la orina, entre otros. Los fluidos que han sido más estudiados en el cáncer oral son la sangre (plasma o suero) y la saliva. Actualmente los esfuerzos en investigación se centran en el descubrimiento de marcadores, obtenidos a través de la biopsia líquida, con diversas finalidades: realizar un diagnóstico más precoz del cáncer oral, decidir la opción terapéutica más adecuada y realizar un seguimiento durante y después del tratamiento¹.

Los elementos tumorales moleculares que pueden obtenerse a través de la biopsia líquida son células tumorales circulantes, ADN tumoral circulante, ARN tumoral circulante (principalmente microARNs), y exosomas² (Figura 1).

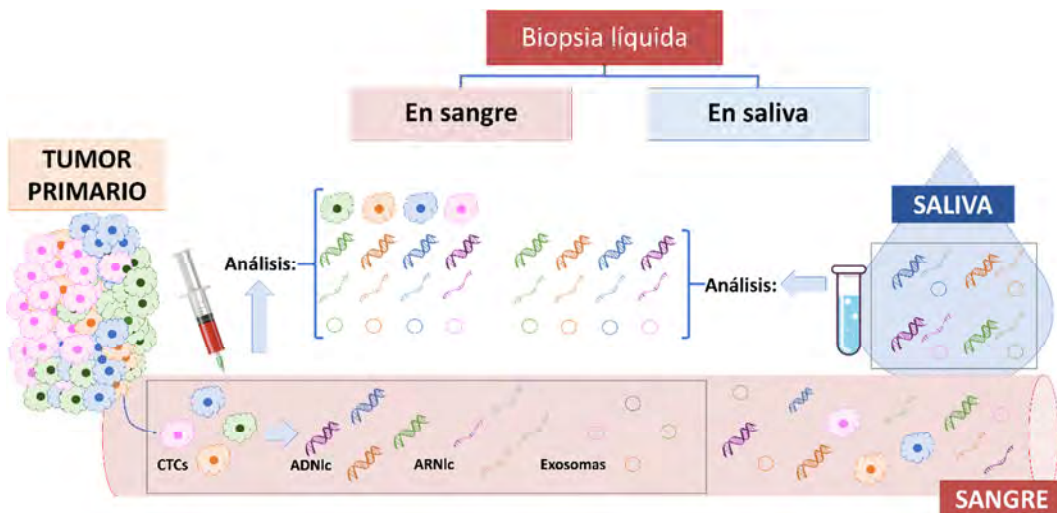


Figura 1. Principales elementos moleculares derivados del tumor, identificados en sangre y saliva: CTCs (células tumorales circulantes), ADNlc (ADN libre circulante), ARNlc (ARN libre circulante) y exosomas.

2. Ventajas de la biopsia líquida respecto a la biopsia convencional

Aunque el método de diagnóstico actual del cáncer oral sigue siendo la biopsia del tejido tumoral, la biopsia líquida va a suponer una revolución en oncología, cambiando paradigmas actuales, en el diagnóstico y la terapia del cáncer oral.

La biopsia líquida representa una herramienta clave para el desarrollo de una oncología de precisión³, ya que aporta grandes beneficios en medicina. A diferencia de la biopsia sólida, se trata de una herramienta mínimamente invasiva o no invasiva, que permite obtener muestras de forma repetitiva proporcionando información, en múltiples momentos, de todo el curso de la enfermedad. Permite caracterizar, a tiempo real, la evolución de la enfermedad, aportando información molecular, no sólo del tumor primario, sino también de las metástasis originadas por el tumor primario (Tabla 1).

Tabla 1: Aplicaciones del ADN/ARN circulante tumoral, células tumorales circulantes y exosomas en biopsia líquida.

	ADN/ARN	CTCs	Exosomas
Potencial para recapitular completamente la heterogeneidad espacial y temporal del tumor	✓	✗	✗
Evaluación analítica de variabilidad previa y posterior	✓	✓	✓
Detección de mutaciones somáticas, <i>indels</i> , alteración del número de copias y fusión de genes	✓	✓	✓
Evaluación de patrones de metilación	✓	✓	✓
Análisis de ARN mensajero, microARNs, ARN no-codificantes largos	✓	✓	✓
Análisis de expresión de ARN	✗	✓	✓
Morfología celular y estudios funcionales <i>ex vivo</i>	✗	✓	✗
Análisis Proteómico	✗	✓	✓

La biopsia líquida permite monitorizar la carga tumoral y evidenciar de forma temprana la recurrencia o resistencia de la enfermedad. Los marcadores tumorales circulantes permiten conocer con precisión el perfil molecular del cáncer oral, además dan información, no sólo de un momento determinado de la enfermedad, sino que permiten conocer la dinámica evolutiva del cáncer oral. Esto ayudará a conocer de forma más precisa el pronóstico, monitorizar la respuesta terapéutica, detectar tempranas recurrencias, y realizar un seguimiento de la enfermedad mínima residual post-tratamiento (Figura 2).



Figura 2. Potenciales aplicaciones clínicas de los biomarcadores circulantes en cáncer oral.

La presencia de distintos perfiles moleculares en el tumor, durante todo el proceso de carcinogénesis, se conoce como heterogeneidad tumoral, la cual representa un factor clave para tratar y vencer el cáncer oral. La biopsia líquida, a diferencia de la biopsia sólida, es capaz de reflejar heterogeneidad tumoral.

3. Biomarcadores de biopsia líquida en cáncer oral

Los biomarcadores de biopsia líquida más estudiados en el cáncer oral son el ADN libre circulante, las células tumorales circulantes, microARNs y exosomas⁴ (Tabla 2) (Figura 3).

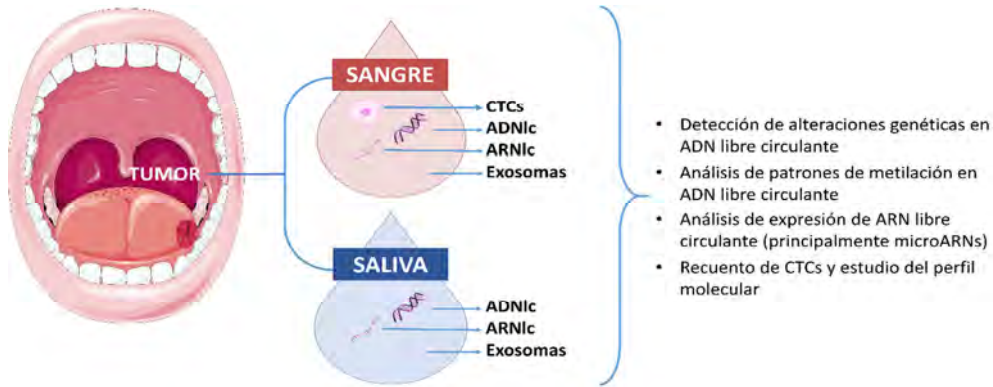


Figura 3. Análisis de los biomarcadores circulantes en saliva y plasma de pacientes con cáncer oral.

3.1. ADN libre circulante

El ADN libre circulante es originado por todos los tipos de células (no malignas y malignas), que en condiciones de apoptosis o necrosis se libera al torrente sanguíneo y a otros bio-fluidos. Por lo tanto, el ADN libre circulante aparece tanto en individuos sanos como en enfermos de cáncer. Para diferenciar el ADN libre circulante fisiológico, del originado por el propio tumor, se buscan alteraciones genéticas específicas de las células tumorales, que pueden ser en forma de mutaciones puntuales, alteraciones epigenéticas y variación en el número de copias⁵. El ADN tumoral circulante representa una pequeña porción dentro de todo el ADN libre circulante, normalmente inferior al 0,1%. El desarrollo de tecnologías con un alto nivel de sensibilidad y especificidad permiten el análisis del ADN circulante tumoral (Tabla 3).

Tabla 2: Plataformas de análisis de ADN circulante tumoral en biopsia líquida.

Plataformas	Ventajas	Desventajas
Plataformas de un solo gen		
PCR a tiempo real	- Tiempo de trabajo rápido - Altamente sensible	- Solo permite monitorizar mutaciones conocidas
PCR digital	- Detección de mutaciones puntuales específicas, <i>indels</i> cortos y fusiones de genes - Costo-efectiva - No se necesita análisis bio-informático	
Plataformas basadas en panel		
Secuenciación de nueva generación	- Detección de mutaciones no conocidas previamente en un panel de genes en un único ensayo - Altamente sensible	- Tiempo de respuesta lento por ser un procedimiento complejo - Necesita un análisis bioinformático - Elevado coste económico

Distintas características tumorales, tales como el tamaño del tumor, el estadiaje, la vascularización, la ubicación tumoral y la respuesta al tratamiento se han relacionado con la concentración del ADN circulante tumoral.

3.2. Células tumorales circulantes

Las células tumorales circulantes son liberadas al torrente sanguíneo, bien por el tumor primario, o bien por las lesiones producidas por las metástasis a distancia, a través de un proceso activo o pasivo de migración celular. Pueden circular de forma aislada o unidas unas a otras formando *clusters*, los cuales tienen un gran potencial metastásico. Para alcanzar la circulación y generar metástasis la célula tumoral debe de sufrir primero una transformación epitelio-mesenquimal, para poder desplazarse, y posteriormente, una transformación mesénquima-epitelial que favorecerá su crecimiento en órganos distantes. Estas células tumorales circulantes se encuentran en muy baja proporción en la sangre, aproximadamente existe una célula tumoral por cada 10^7 leucocitos, en un mililitro de sangre de pacientes metastásicos⁶. La cuantificación y caracterización genómica de las células tumorales circulantes tiene un gran potencial para el diagnóstico, el pronóstico, la detección de recurrencias y monitorización del tratamiento⁷.

3.3. MicroARNs

Los microARNs son un tipo de pequeñas moléculas de ARN, no codificantes, que actúan a nivel postranscripcional regulando la expresión de genes. Desempeñan un papel clave en la carcinogénesis pudiendo actuar como oncogenes o genes supresores de tumores. Los microARNs son muy estables en todos los fluidos corporales, frente a la actividad ribonucleasa endógena, debido a que se unen a complejos de proteínas o bien se encapsulan en vesículas extracelulares. Se ha observado, en biopsia líquida, que los microARNs pueden actuar como biomarcadores de cáncer oral para diagnóstico, pronóstico y como dianas terapéuticas⁸.

3.4. Exosomas

Los exosomas son pequeñas vesículas, que contienen ácidos nucleicos, lípidos y proteínas, secretados por todas las células. En el caso de las células tumorales se liberan decenas de miles de exosomas al día. Los exosomas tumorales intervienen en la génesis del tumor, en la invasión y la metástasis, pudiendo actuar como promotores o supresores de la invasión tumoral. Se han aislado patrones alterados de microARNs exosomales en plasma de pacientes con cáncer oral, demostrando ser potenciales biomarcadores de tipo diagnóstico, lo cual sugiere que el análisis de exosomas puede ser un método para la predicción de la expresión de microARNs tumorales⁹. También se han observado diferencias morfológicas y moleculares en exosomas salivares procedentes de pacientes con cáncer oral¹⁰.

Tabla 3: Aplicaciones del ADN/ARN circulante tumoral, CTCs (células circulantes tumorales) y exosomas en biopsia líquida en cáncer oral.

CTCs (Recuento y caracterización molecular)
-Pronóstico
-Predictor de Recurrencia
ADN circulante tumoral
-Pronóstico: marcadores microsatélite
-Monitorización de la respuesta al tratamiento: mutaciones genes (TP53, IPK3CA, NOTCH1, CDKN2A, FBXW7); marcadores microsatélite
-Monitorización enfermedad mínima residual
-Diagnóstico, estadiaje, pronóstico, monitorización: ADN metilado (SEP-9, SHOX2)
microARNs libres circulantes
-Diagnóstico: miR-19a, miR-27b, miR-20a, miR-28-3p, miR-200c, miR-151-3p, miR-223, miR-20b, miR-370, miR-139-5p, let-7e, miR-30c, miR-223, miR-21, miR-16, let-7b, miR-338-3p, miR-29c, miR-200a, miR-125a, miR-136, miR-147, miR-1250, miR-148a, miR-632, miR-646, miR-668, miR-877, miR-503, miR-220a, miR-323-5p, miR-24, miR-27b, miR-184, miR-145, miR-31, miR-139-5p
-Recurrencia postoperatoria: miR-494, miR-375, miR-92b-3p
-Dianas terapéuticas: miR-223
Exosomas
-Análisis de las características morfológicas y moleculares
-Caracterización de microARNs exosomales: miR-19a, miR-27b, miR-20a, miR-28-3p, miR-200c, miR-151-3p, miR-223, miR-20b, miR-512-3p, miR-22, miR-145-3p, miR-370, miR-139-5p, let-7e, miR-30c, miR-486-5p, miR-486-3p, miR10b-5p

4-Limitaciones y desafíos

Se deben de validar las diferentes fases de análisis de los biomarcadores, como son la enumeración y la caracterización de células tumorales circulantes, la expresión de ARNs no codificantes circulantes, y las alteraciones genéticas y epigenéticas asociadas al análisis de ADN tumoral circulante. Para ello es necesario el desarrollo de controles de calidad internos y externos que demuestren una alta fiabilidad. Estos normalizadores permitirán interpretar los valores y las características de los biomarcadores.

Finalmente, debe existir una importante reducción de los costes que supone el análisis de biomarcadores, para que puedan llegar a implementarse de forma rutinaria en la práctica clínica oncológica.

5. Conclusiones

En el cáncer oral, la biopsia líquida está en una fase de implantación clínica más inicial respecto a otros tumores. Se necesitan más estudios robustos, multicéntricos, y con una amplia cohorte de validación. Es necesario desarrollar protocolos estandarizados en el laboratorio y la clínica. No obstante, a pesar de encontrarse en su infancia, la biopsia líquida presenta un futuro muy prometedor en el cáncer oral.

Bibliografía

1. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:531-48.
2. Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med* 2010;16:398-406.
3. Wang J, Chang S, Li G, Sun Y. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. *Front Med* 2017;11:522-7.
4. Lousada-Fernandez F, Rapado-Gonzalez O, Lopez-Cedrun JL, Lopez-Lopez R, Muínelo-Romay L, Suarez-Cunqueiro M. Liquid Biopsy in Oral Cancer. *Int J Mol Sci* 2018;19:1704.
5. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, Silliman N, Schaefer J, Sausen M, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med* 2015;7:293ra104.
6. Krebs MG, Metcalf RL, Carter L, Brady G, Blackhall FH, Dive C. Molecular analysis of circulating tumour cells-biology and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol* 2014 11:129-44.
7. Grobe A, Blessmann M, Hanken H, Friedrich RE, Schon G, Wikner J, et al. Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Blood and Disseminated Tumor Cells in Bone Marrow of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Clin Cancer Res* 2014;20:425-33.
8. Ries J, Baran C, Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, Krautheim-Zenk A, et al. Prognostic significance of altered miRNA expression in whole blood of OSCC patients. *Oncol Rep* 2017;37:3467-74.
9. Rabinowits G, Bowden M, Flores LM, Verselis S, Vergara V, Jo VY, et al. Comparative Analysis of MicroRNA Expression among Benign and Malignant Tongue Tissue and Plasma of Patients with Tongue Cancer. *Front Oncol* 2017;7:191.
10. Zlotogorski-Hurvitz A, Dayan D, Chaushu G, Salo T, Vered M. Morphological and molecular features of oral fluid-derived exosomes: oral cancer patients versus healthy individuals. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:101-10.

CAPÍTULO 18

Intervalos temporales hasta el diagnóstico. Diagnóstico precoz del cáncer oral

Pablo Álvarez Novoa | Programa de doctorado internacional
Universidad Santiago de Compostela

Pablo Varela Centelles | Profesor Asociado
Universidad Santiago de Compostela

Juan Manuel Seoane-Romero | Profesor Asociado
Universidad de Oviedo

Objetivos

- Describir los intervalos temporales desde la aparición de signos y síntomas hasta el diagnóstico y tratamiento en cáncer oral y explicar los factores condicionantes de estos intervalos.
- Explicar los factores condicionantes de estos intervalos.

Ideas relevantes

1. La tendencia actual parece obligar a abandonar el término "retraso diagnóstico en cáncer oral", aunque su nivel de utilización en la literatura sigue siendo muy elevado. Se propone su cambio a favor de otros más precisos y menos confusos como "intervalo". En el caso del término "retraso diagnóstico", la propuesta es hablar de "tiempo hasta el diagnóstico".
2. El marco conceptual vigente es el "modelo de vías hasta el tratamiento", -la declaración de Aarhus- que resalta la importancia de cuatro puntos temporales que deben tenerse en cuenta: a. fecha del primer síntoma (podrían tenerse en cuenta distintas fechas y el investigador debe resaltar a cuál de ellas se refiere, por ejemplo, detección del primer síntoma, percepción de primer síntoma de alarma o percepción de una razón para discutir el síntoma con un profesional sanitario); b. fecha de primera presentación (primera consulta con profesional sanitario, debe especificarse en qué nivel de atención tiene lugar); c. fecha de derivación (debería describirse a qué tipo de servicio se deriva) y d. fecha de diagnóstico (los investigadores deben utilizar herramientas de jerarquización a la hora de definir esta fecha).
3. Parece lógico asumir que una duración excesiva del tiempo hasta el diagnóstico pueda aumentar las probabilidades de

que el cáncer se diagnostique en estadios avanzados y empeore los resultados de enfermedad, aunque esta afirmación genera opiniones encontradas e incluso escepticismo en los investigadores sobre su validez para ciertos tipos de cáncer. Diferentes estudios han identificado como factor de riesgo para el estadio tumoral de los carcinomas orofaríngeos al intervalo diagnóstico prolongado, siendo particularmente fuerte esta asociación cuando se restringe para cáncer oral e intervalos cuya duración es mayor de un mes.

Resumen

A pesar de que los modelos teóricos disponibles se formularon con el objetivo de mejorar la calidad y dotar de un marco conceptual a los estudios sobre el retraso diagnóstico de cualquier enfermedad, la realidad es que su aplicación en el caso de la literatura que atañe al cáncer oral es prácticamente nula.

En el momento actual, está vigente una modificación del modelo de Andersen, que pretende no sólo definir los distintos intervalos que se suceden previos al inicio del tratamiento de una enfermedad, sino también describir los eventos y procesos que ocurren durante esos intervalos. Los eventos descritos en el modelo ("detección de cambios corporales"/"percepción de una razón para discutir los síntomas con profesional sanitario"/"primera consulta con profesional sanitario"/"diagnóstico"/"inicio del tratamiento") sirven como frontera que delimita los distintos intervalos ("evaluación" / "búsqueda de ayuda"/"diagnóstico" / "pre-tratamiento"). Además, los factores contribuyentes determinan la velocidad y dirección con que el paciente progresa a través del modelo. Entre ellos se incluyen el entorno socio-económico y cultural del paciente, las características del sistema sanitario y las propias de la enfermedad.

Intervalos temporales hasta el diagnóstico.

Diagnóstico precoz del cáncer oral

Los intervalos temporales hasta el diagnóstico/tratamiento del cáncer oral han surgido como una modificación y ampliación del modelo Andersen (Fig 1), y pretende no sólo definir los distintos intervalos que se suceden previos al inicio del tratamiento de una enfermedad, sino también describir los eventos y procesos que ocurren durante esos intervalos, así como los factores que pueden modular su duración.

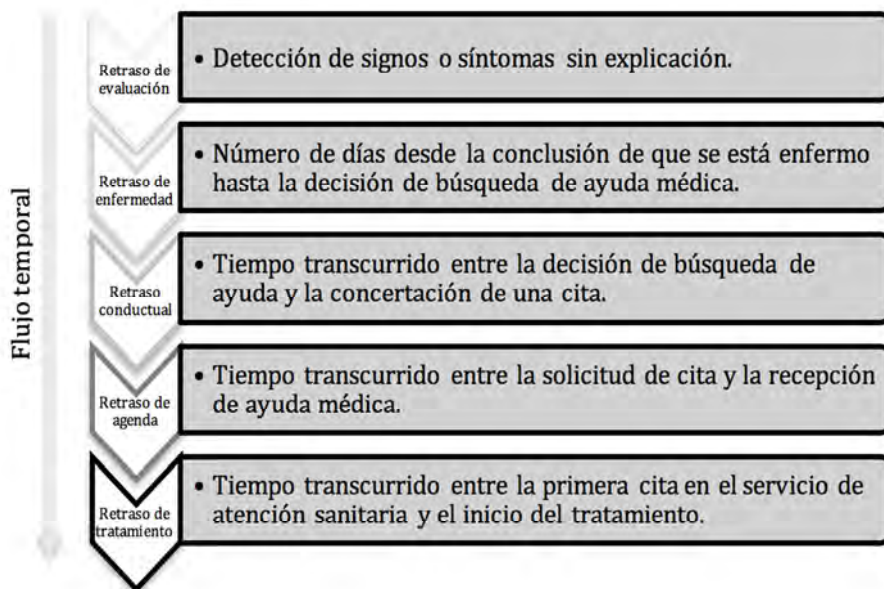


Figura 1. Esquema del modelo del retraso diagnóstico según Andersen

Factores que contribuyen a incrementar la duración de los intervalos temporales hasta el diagnóstico en cáncer oral. ¿Quién es el responsable?

El estudio de estos factores en la literatura no se ha vertebrado en torno a ningún modelo teórico, lo que ha derivado en el estudio desordenado de múltiples factores que afectaban a los intervalos estudiados que definía cada grupo de investigación: retraso atribuible al paciente, retraso atribuible al profesional, retraso del especialista o retraso del sistema. La limitación de este enfoque radica en que el estudio de

los factores contribuyentes pivota en torno al intervalo estudiado y no a los actores que participan en el mismo, sin tener en cuenta que pueden ser varios los agentes que actúen al mismo tiempo y que pueden existir solapamientos entre los factores contribuyentes.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, actualmente se recomienda agrupar estos factores como “factores relacionados con el paciente”, “factores relacionados con el profesional y el sistema sanitario” y “factores relacionados con la enfermedad” (Fig.2)¹⁻³.

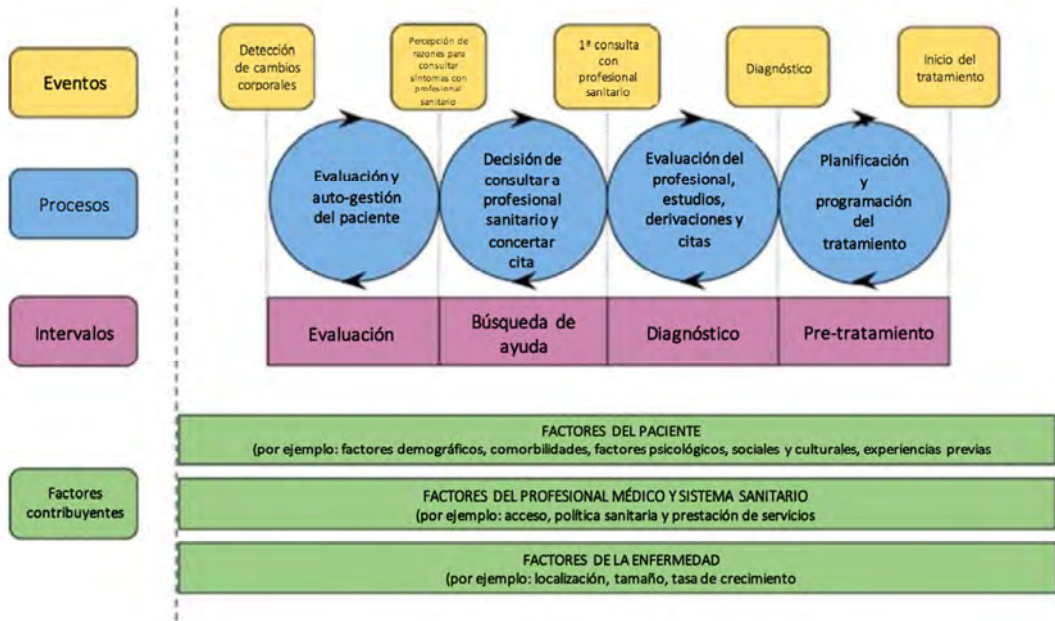


Figura 2. Modelo de vías hasta el tratamiento (Declaración de Aarhus). Reimpreso con permiso de McMillan Publishers Ltd en nombre de Cancer Research UK: (British Journal of Cancer 2012, March 27,106:1262-1267), bajo licencia CreativeCommons BY-NC-SA 3.0.

Factores relacionados con el paciente

La demanda de atención sanitaria puede ser el resultado de múltiples razones, aunque se acepta que la más habitual es la detección de un cambio corporal o un síntoma. Aunque percibir un síntoma es algo relativamente común –con una frecuencia mayor a dos veces por semana- este hecho desencadena de manera poco habitual la necesidad en el paciente de buscar ayuda médica, siendo la respuesta más usual obviar el síntoma, esperar sin actuar o auto-medicarse. Por lo tanto, parece que el proceso de percepción e interpretación de los síntomas condiciona el comportamiento del individuo tras la detección de los mismos.

La mayoría de los cánceres se presentan de forma sintomática, aunque, por desgracia, los síntomas que producen suelen ser comunes a los de otras muchas enfermedades y condiciones frecuentes, de naturaleza benigna, lo que disminuye el nivel de alerta tanto del paciente como del profesional. Esto provoca que un 30% de los

pacientes tarden más de tres meses en buscar atención médica. El “retraso atribuible al paciente” se ha estimado en un rango de entre 1,6 y 5,4 meses. La probabilidad de que una persona busque consejo médico se encuentra en relación directa con la percepción de que aquello que le ocurre no se solucionará por sí mismo o auto-medicándose. El modelo auto-regulatorio de las experiencias emocionales es aplicable al estudio de los procesos de evaluación de enfermedad. Según este modelo, las experiencias que se detectan como amenazas para la salud se procesan y comparan con memorias existentes de episodios anteriores, con experiencias de otras personas y con los modelos de enfermedad que la persona posee, lo que le permite generar juicios acerca de las causas de la amenaza y lo que ésta supone.

El paciente es el protagonista del “intervalo de evaluación” y en gran parte del “intervalo de búsqueda de ayuda” o, tal y como lo recoge el modelo de vías hasta el tratamiento, del “tiempo hasta la presentación” a un profesional sanitario (“*time to presentation*”). Este periodo de tiempo, como ya sospechaban Andersen *et al.*, constituye el componente de mayor peso en el intervalo hasta el diagnóstico suponiendo aproximadamente un 60% de este intervalo. Parece, pues, que los procesos de interpretación de los síntomas –sobre todo la interpretación errónea- tienen un papel importante, aunque no único, en la modulación de la duración de este intervalo. La auto-gestión (“*self-management*” en su término original) que el paciente haga de sus síntomas también puede dilatar la duración de este intervalo: monitorizar la evolución de los síntomas, auto-medicarse, búsqueda de consejo en su entorno... Desgraciadamente, no existen signos ni síntomas patognomónicos de CO. Las interpretaciones más comunes que el paciente hace de sus síntomas son la presencia de una úlcera, un traumatismo, un problema dental, efectos secundarios tras la administración de un medicamento, quemaduras... es decir, problemas menores, siendo el cáncer una de las interpretaciones iniciales menos comunes^{4,5}.

Factores relacionados con el profesional y sistema sanitario

La primera consulta sobre un síntoma con el profesional sanitario –bien sea éste un médico o dentista en el caso del CO- supone el hito que marca el inicio del intervalo de atención primaria (*primary care interval*), cuya duración remata con la derivación del paciente a un servicio de atención secundaria/terciaria. El intervalo del paciente junto con el de atención primaria representan el “periodo pre-derivación” (*pre-referral period*), cuya duración excesiva ha demostrado ser un factor de riesgo para estadio avanzado y mortalidad en CO.

La duración del intervalo de atención primaria es menor que el intervalo del paciente en el caso del CO –siendo 2,4 (1,5-4,0) veces mayor el intervalo del paciente-, aunque esta relación no es extrapolable a todos los tipos de cáncer. La duración relativa de estos intervalos parece encontrarse en relación con ciertos factores:

- Características de los síntomas
- Ausencia de familiaridad con la enfermedad
- Bajo índice de sospecha

- Ausencia de conocimientos

Aunque algunos autores consideran excesivo un intervalo mayor a 2 días, las guías clínicas actuales sugieren que la derivación del paciente se realice en un intervalo de tiempo de no más de dos semanas para aquellos pacientes con sospecha de CO.

A la hora de derivar a un paciente, el método más habitual para compartir información médica confidencial entre profesionales es mediante carta, en la que se suele exponer las razones por las que se deriva al paciente, así como las exploraciones y pruebas realizadas. La calidad de la información contenida en este tipo de cartas es de vital importancia para evitar prolongar el intervalo de atención primaria.

Una vez el paciente es derivado a un servicio de atención especializada, comienza la última etapa diagnóstica, en la que se realizará (de no haberse realizado antes) la biopsia de la lesión y el análisis histológico que permita realizar el diagnóstico definitivo. Todos estos eventos, junto con los propios del intervalo de atención primaria, conforman el denominado “intervalo diagnóstico” –previamente definido como “retraso atribuible al profesional”- cuya duración se ha estimado entre 14 y 21 semanas para el CO, aunque esta información derive de estudios con deficiencias metodológicas.

Desgraciadamente la organización sanitaria de algunos países no asegura igualdad de acceso a la asistencia para todas las personas, incluso llegando a carecer de la misma, algo dramático en el caso de países en vías de desarrollo. El coste de la asistencia médica actúa también como una barrera a la hora de buscar ayuda. Es por ello que los trabajos de investigación deben describir de manera somera las características del sistema socio-sanitario en que se llevan a cabo.^{6,7}

Factores propios de la enfermedad

Los estudios sobre la influencia de la duración del tiempo hasta el diagnóstico en el CO partían de la base de que el estadio tumoral se encuentra en relación directa con el tiempo que la enfermedad tenga para desarrollarse. Además, diferentes autores han informado sobre los beneficios potenciales del diagnóstico precoz (Tabla 1). El hecho de que algunos investigadores obtuvieran resultados paradójicos –en los que se mostraba una relación inversa entre el tiempo hasta el diagnóstico y el estadio tumoral - supuso la formulación de nuevas hipótesis que permitiesen explicar este fenómeno.

Aunque las variaciones en el diseño y/o ejecución de los trabajos podrían explicar en parte estos resultados, los nuevos enfoques en la investigación sobre esta materia otorgan cada vez una mayor importancia a las características biológicas del tumor. La cinética de crecimiento de las células tumorales –medida como tiempo de duplicación- no es comparable entre distintos tipos de tumores y, más importante aún, tampoco lo es entre un mismo tipo de tumor.

La primera hipótesis planteada parte de esta idea, y es que la capacidad de crecimiento o agresividad tumoral no es una característica homogénea para los tumores de un mismo tipo celular. Siendo esto cierto, los tumores biológicamente más agre-

sivos alcanzarán estadios más avanzados en períodos de tiempo cortos, mientras que los menos agresivos se diagnosticarán en estadios precoces aun cuando haya existido un intervalo temporal amplio hasta el momento del diagnóstico. Siguiendo esta línea de investigación, se ha podido demostrar que la actividad proliferativa tumoral es un factor pronóstico de supervivencia para el CO independiente del tiempo hasta el diagnóstico, lo que esta característica debería tenerse en cuenta en el diseño de futuras investigaciones en este campo.^{8,9}

Tabla 1. Beneficios potenciales de agilizar el diagnóstico del cáncer oral sintomático

Autor, año	Beneficios potenciales de agilizar el diagnóstico de cáncer sintomático
Neal et al., 2015	Estadio menos avanzado en el momento del diagnóstico, mayor supervivencia, menor morbilidad en relación a la enfermedad y tratamiento, mejor adaptación psicológica.
Olsson et al., 2009	Mejora en la calidad de vida y bienestar emocional.
Scott et al., 2012	Disminución de la mortalidad, mejora del pronóstico, disminución de la ansiedad, minimización de complicaciones.
Dolan et al., 1998	Disminución de la mortalidad, disminución de desfiguración derivada de la enfermedad.
Jensen et al., 2002 & 2007	Mejora del pronóstico, reducción de la necesidad de tratamiento extenso y agresivo.
Güneri y Epstein, 2014	Diagnóstico en estadio menos avanzado, mejores resultados de tratamiento, menores costes de tratamiento, menor morbilidad y mortalidad.
Scott et al., 2007	Mejora de la supervivencia, reducción de la morbilidad, reducción de desfiguración, reducción de duración de tratamiento, reducción de costes hospitalario.

La segunda hipótesis asume que algunos tumores pueden pasar desapercibidos al paciente –siendo asintomáticos en sus fases iniciales- hasta que se encuentran en estadios más avanzados. Siendo este el caso, la duración del tiempo hasta el diagnóstico tendría un papel menos importante del que se creía hasta el momento, ya que la etapa preclínica puede ocupar un amplio intervalo de tiempo. La investigación en el campo de la biología molecular en CO persigue descubrir biomarcadores que permitan, entre otras cosas, predecir la agresividad de un tumor.

A modo de conclusión se sugiere que el identificar y reducir los intervalos temporales hasta el diagnóstico (diagnóstico precoz) y tratamiento permitirá en un futuro incrementar las tasas de supervivencia a esta neoplasia.

AGRADECIMIENTOS: Este trabajo ha sido financiado por el proyecto PI14/01446, integrado en el Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Bibliografía

1. van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebergh J. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2011;16(3):e300-5.
2. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012 Mar 27;106(7):1262-7.
3. Andersen RS, Vedsted P, Olesen F, Bro F, Søndergaard J. Patient delay in cancer studies: a discussion of methods and measures. *BMC Health Serv Res*. 2009 Jan;9:189.
4. Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2005 Apr;41(4):396-403.
5. Gómez I, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles PI, López-Jornet P, Suárez-Cunqueiro M, Diz-Dios P, et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis*. 2010 May;16(4):333-42.
6. Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P, Tomás I, Seoane-Romero JM. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2012 Apr;37(2):99-106.
7. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2015 Mar 3;112:S92-107.
8. Seoane J, Pita-Fernández S, Gómez I, Vazquez I, López-Cedrún JL, De Agustin D, et al. Proliferative activity and diagnostic delay in oral cancer. *Head Neck*. 2010 Oct;32(10):1377-84.
9. Lyratzopoulos G, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Rubin GP. Measures of promptness of cancer diagnosis in primary care: secondary analysis of national audit data on patients with 18 common and rarer cancers. *Br J Cancer*. 2013 Feb 19;108(3):686-90.

CAPÍTULO 19

Intervenciones destinadas al fomento del diagnóstico temprano de cáncer oral sintomático

Pablo Álvarez Novoa | Programa de doctorado internacional
Universidad de Santiago de Compostela

Daniel Pérez López | Programa de doctorado internacional
Universidad de Santiago de Compostela

Pablo Castelo Baz | Programa de doctorado internacional
Universidad de Santiago de Compostela

Objetivos

- Describir las potenciales actividades encaminadas al diagnóstico precoz del cáncer oral en el paciente con signos o síntomas asociados a esta neoplasia

Ideas relevantes del capítulo

1. Parece lógico asumir que la disminución de la duración del intervalo del paciente es el objetivo al que deben dirigirse los esfuerzos para mejorar el diagnóstico de cáncer oral (CO) en estadios tempranos. Aunque se acepta cada vez más el importante papel que los factores psicosociales juegan tanto en la evaluación de los síntomas por el paciente como en los procesos de búsqueda de ayuda durante este intervalo, la implicación y significado de distintas respuestas emocionales y conductuales en el caso concreto del CO no ha sido descrito por completo. Esto hace que sea necesaria más investigación en este campo, que debe sin duda sustentarse sobre una sólida base teórica que la dirija. A este efecto, parece adecuada la utilización del “modelo de autorregulación”, que postula que la detección de una amenaza –en el caso del CO, síntomas de patología oral– desencadena en el paciente una respuesta que lo lleva a generar un juicio en función de qué explicación encuentre a dicha amenaza.
2. El conocimiento y concienciación sobre CO entre la opinión pública juega, sin duda, un papel fundamental en la duración de este intervalo. Distintos trabajos de investigación que ahondan en este tema, han dejado constancia del papel que el conocimiento de la enfermedad, sus síntomas y factores de riesgo juegan en el reconocimiento de la misma. Las poblaciones de riesgo deberían ser, a priori, la diana

fundamental de las actuaciones destinadas a mejorar el diagnóstico precoz de CO.

3. Existe evidencia suficiente para resaltar la importancia de la duración del intervalo entre la aparición del primer síntoma y la derivación del paciente al especialista – combinación del “intervalo del paciente” y del “intervalo de atención primaria”–. Por tanto, las intervenciones destinadas a disminuir la duración de este intervalo deberían dirigirse a facilitar el acceso a la atención sanitaria de los pacientes con síntomas/signos de alarma de CO. Para ello, previamente debemos fomentar el conocimiento de la enfermedad entre la población general, de manera especial en el caso de los grupos más desfavorecidos y de mayor riesgo. Especialmente importante es el conocimiento sobre los síntomas más comunes de la enfermedad, pero sobre todo el de aquellos con un alto valor predictivo positivo, como es el caso de las ulceraciones que no curan. Para ello las campañas en medios de comunicación o la mejora de la calidad y accesibilidad a la información disponible en internet podrían ser de gran utilidad

Resumen

El intervalo temporal más prolongado en el periodo hasta establecer el diagnóstico definitivo del CO, es el relativo a la conducta del paciente ante la aparición de cambios corporales (signos / síntomas) relativos a esta neoplasia. En base a esto, las políticas sanitarias deberían focalizarse en evitar la detección tardía de los síntomas, incrementar el conocimiento sobre CO, fomentar la prontitud en la búsqueda de ayuda y focalizar las intervenciones en los grupos de riesgo.

Intervenciones destinadas al fomento del diagnóstico temprano de cáncer oral sintomático

El diagnóstico tardío de cáncer oral (CO) ocurre como resultado de la compleja interacción de múltiples factores interrelacionados entre sí. Así, diferentes autores¹ definen cuatro problemas sobre los que sería necesario plantear intervenciones: 1) Detección tardía de los síntomas, 2) bajo conocimiento sobre CO, 3) retraso en la búsqueda de ayuda y 4) enfoque de intervenciones a grupos de riesgo.

La exploración minuciosa, tanto visual como táctil, de la mucosa oral y las cadenas ganglionares del cuello debería formar parte de cualquier consulta de rutina al dentista, al tratarse de una maniobra con una alta capacidad de discriminación cuyo consumo de tiempo y necesidad de instrumental es mínimo.

El screening poblacional tiene como objetivo detectar enfermedades en una población antes de que ésta se manifieste clínicamente. Aunque las estrategias de cribado han demostrado ser efectivas en el caso del cáncer de mama, de cérvix y colorectal, en el contexto del CO no ocurre lo mismo. De acuerdo con los criterios propuestos por Wilson y Jungner en 1968,² los programas de screening deben cimentarse sobre evidencia científica que justifique su implementación. El screening de CO tiene como objetivo no sólo el diagnóstico de pacientes con CO en un estadio lo más precoz posible, sino también el diagnóstico de lesiones con potencial de malignización antes de que esto ocurra. Desgraciadamente, la evidencia científica de que disponemos a día de hoy sobre este tema se reduce a un ensayo aleatorizado controlado llevado a cabo por Sankaranarayanan *et al.* en la población india de Kerala.³ Aunque distintas revisiones sistemáticas sobre este tema ponen de manifiesto la ausencia de suficiente evidencia que apoye la realización de screening poblacional en el caso del CO, sí señalan la importancia potencial que el cribado oportunista podría tener, en especial en pacientes que consumen alcohol y/o tabaco. Desgraciadamente, los pacientes de alto riesgo suelen acudir con muy poca frecuencia al dentista –algo que la literatura anglosajona denomina *inverse screening law*–, algo que disminuye la efectividad de este enfoque.⁴

El conocimiento que la opinión pública tiene sobre el CO es, como se ha mencionado anteriormente, bajo. Más aún si lo comparamos con otros tipos de cáncer⁸⁰. Trabajos como los de Warnakulasuriya *et al.* o Rubright *et al.* evidencian la preocupante falta de concienciación sobre el CO entre la población general –sólo un 56% de los encuestados habían oído hablar del CO–, desconocimiento de los factores de riesgo de la enfermedad –un 19% conocían la relación entre consumo de alcohol y CO– y de los signos/síntomas de alarma.^{5,6} Parece lógico asumir que un mejor y mayor conocimiento de la enfermedad, sus síntomas y factores de riesgo tendría una influencia positiva sobre el diagnóstico precoz, permitiendo identificar de una manera apropiada potenciales síntomas de CO que de otro modo podrían ser obviados o interpretados incorrectamente. Son múltiples los autores que han estudiado la efectivi-

dad de diversas intervenciones destinadas a aumentar el conocimiento sobre CO de la población general, así como también de poblaciones diana.

Las campañas en medios de comunicación permiten la difusión de mensajes a amplios grupos poblacionales, y han demostrado ser de utilidad para mejorar el conocimiento y las actitudes sobre diferentes temas de salud pública.^{7,8} Indudablemente, el cáncer recibe una atención mediática amplia, pero dicha atención se centra, habitualmente, en ciertos tipos de cáncer, como pueden ser el de pulmón, piel o mama. Es probable que, por ello, el conocimiento de este tipo de enfermedades entre la población general sea más amplio que el de otros tipos de cáncer. Históricamente, la atención suscitada por el CO en los medios de comunicación ha sido bajo. Un estudio realizado en EE.UU. cifraba el número de artículos publicados sobre CO en revistas y periódicos de dicho país en 50, durante un período de 10 años.

Son varios los autores que han evaluado el impacto de diversas campañas en medios de comunicación sobre el conocimiento de CO en una población determinada. En este sentido, se ha observado un aumento en el conocimiento del CO, así como de síntomas específicos de la enfermedad tras una campaña televisiva en Escocia. Otros autores, como Jedele e Ismail,⁹ definieron como público objetivo de su campaña a una población de alto riesgo de CO de un área de EE.UU. –población afroamericana de Detroit y Wayne County–. Al evaluar el impacto de la campaña, observaron un aumento en el número de pacientes sometidos a screening de CO, así como un aumento en el conocimiento de la enfermedad. La existencia de diferencias raciales en cuanto a estadio en el diagnóstico de CO llevó a estudiar el impacto de este tipo de campañas sobre la población de una ciudad, diferenciando en la cohorte estudiada a ciudadanos de raza negra y raza blanca. Los resultados obtenidos evidenciaron un mayor aumento en la sensibilización sobre el CO y su screening en la población de raza negra.

A diferencia de los anuncios en televisión, revistas o periódicos, cuya periodicidad es limitada, los folletos informativos pueden tener un mayor efecto en el tiempo, al poder ser reutilizados en múltiples ocasiones, así como almacenados. Dicha hipótesis fue estudiada por Petti y Scully, demostrando la efectividad de este formato para aumentar el conocimiento a largo plazo sobre CO.¹⁰

A día de hoy, es indudable que el acceso a internet representa una importante fuente de información sobre salud para un número cada vez más amplio de pacientes. Algo tan positivo a priori, puede convertirse en un problema si la información que el paciente puede consultar no es comprensible o su redacción no es adecuada para un público no sanitario. Por ello, diferentes autores, tras haber analizado la facilidad de lectura de la información disponible en internet sobre CO, recomienda evitar la utilización de palabras técnicas y frases demasiado largas, para facilitar la comprensión a personas menor nivel de alfabetización.

De otra parte, el retraso en la búsqueda de ayuda por parte del paciente se encuentra en relación con factores ya discutidos, como son el bajo conocimiento y sensibilización sobre CO y la tardía detección de los síntomas. Sin embargo, el foco de atención rara vez se ha situado sobre cuáles son los obstáculos y desencadenantes de la búsqueda de ayuda por parte del paciente. Existe un creciente interés en conocer y describir el proceso de interpretación de los síntomas de los pacientes con una lesión oral potencialmente maligna, más aún cuando conocemos la importancia de la

duración del “intervalo del paciente”. Aunque la presencia de un síntoma es un factor importante en la decisión de búsqueda de ayuda, es probable que las respuestas emocionales y cognitivas desarrolladas tras la percepción de dicho síntoma tengan una influencia de peso en el comportamiento del paciente. La evaluación inicial de los síntomas y su atribución errónea a condiciones menores alarga innecesariamente la decisión de búsqueda de ayuda. Es habitual que dicha percepción cambie si la duración de los síntomas se mantiene en el tiempo. Es por eso que debería potenciarse la idea de que cualquier lesión oral que dure más de tres semanas debería ser revisada por un médico o dentista, educando al paciente en la necesidad de búsqueda de ayuda.

Bibliografía

1. Scott SE, Weinman J, Grunfeld EA. Developing ways to encourage early detection and presentation of oral cancer: What do high-risk individuals think? *Psychol Health*. 2011 Oct;26(10):1392–405.
2. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968 Oct;65(4):281–393.
3. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jan 6;365(9475):1927–33.
4. Netuveli G, Sheiham A, Watt RG. Does the “inverse screening law” apply to oral cancer screening and regular dental check-ups? *J Med Screen*. 2006;13(1):47–50.
5. Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, Watt R, Gelbier S, Peters TJ, et al. An alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J*. 1999 Sep 25;187(6):319–22.
6. Rubright WC, Hoffman HT, Lynch CF, Kohout FJ, Robinson RA, Graham S, et al. Risk factors for advanced-stage oral cavity cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Jun;122(6):621–6.
7. Eadie D, MacKintosh AM, MacAskill S, Brown A. Development and evaluation of an early detection intervention for mouth cancer using a mass media approach. *Br J Cancer*. 2009 Dec 3;(Suppl 2):S73-9.
8. Champion P, Owen L, McNeill A, McGuire C. Evaluation of a mass media campaign on smoking and pregnancy. *Addiction*. 1994 Oct;89(10):1245–54.
9. Jedele JM, Ismail AI. Evaluation of a multifaceted social marketing campaign to increase awareness of and screening for oral cancer in African Americans. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010 Jun 16;38(4):371–82.
10. Petti S, Scully C. Oral cancer knowledge and awareness: Primary and secondary effects of an information leaflet. *Oral Oncol*. 2007 Apr;43(4):408–15.

CAPÍTULO 20

Formas clínicas del cáncer oral, extensión tumoral y sintomatología clínica

José Vte. Bagán Sebastián

Catedrático de Medicina Bucal de la Universidad de Valencia.
Jefe del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial
Hospital General Universitario de Valencia

Judith Murillo Cortés

Cirujano oral y Maxilofacial.
Jefa de Sección del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial
Hospital General Universitario de Valencia

Natalia Ventura Martínez

Cirujano oral y Maxilofacial
Médico Adjunto del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial
Hospital General Universitario de Valencia

Leticia Bagán Debón

Graduada y doctora en Odontología
Profesora Asociada de Medicina Bucal
Universidad de Valencia

Objetivos docentes

- Conocer la forma de presentación de las lesiones iniciales del carcinoma oral de células escamosas.
- Saber cómo se manifiestan las lesiones tardías o avanzadas del carcinoma oral de células escamosas.
- Reconocer el valor de la profundidad de invasión tumoral en la T del estadiaje TNM.

Ideas más relevantes

1. La importancia del diagnóstico precoz en el cáncer oral para conseguir el mejor pronóstico y supervivencia de los pacientes.
2. El dolor mantenido, en una lesión única ulcerada y persistente en la mucosa oral, es un síntoma primordial orientativo hacia el cáncer oral.

Resumen

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el tipo clínico más frecuente de cáncer oral representando casi el 90% de todos los cánceres en la boca. Describimos la sintomatología existente en el COCE, señalando que el dolor es el síntoma primordial en estos pacientes, si bien suele aparecer cuando las lesiones avanzan, siendo poco habitual en las situaciones iniciales.

En lo referente a la presentación clínica, detallamos como se muestran clínicamente las lesiones iniciales, siendo las eritroleucoplasias las más habituales. También señalamos las tres formas de presentación de los estadios avanzados del COCE, describiendo las lesiones ulceradas, las exofíticas y las mixtas.

Finalmente detallamos el estadiaje TNM, de la última clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union for International Cancer Control (UICC) del 2017.

Formas clínicas del cáncer oral, extensión tumoral y sintomatología clínica

El cáncer de cabeza y cuello representan el sexto cáncer más común en el mundo, con aproximadamente 630.000 nuevos pacientes diagnosticados anualmente, lo que resulta en más de 350,000 muertes cada año.¹

El 90% de estos cánceres son carcinomas orales de células escamosas (COCE). El pronóstico es mucho mejor en los estadios iniciales, especialmente en casos bien diferenciados y sin metástasis en el momento del diagnóstico. Desafortunadamente muchos de estos carcinomas orales se diagnostican en estadios avanzados con el consiguiente peor pronóstico. Este, varía según una serie de factores relacionados con el tumor, su tratamiento y factores inherentes en el propio paciente.²

Sintomatología y presentación clínica del carcinoma oral de células escamosas

La sintomatología suele aparecer en las lesiones de mayor tamaño soliendo ser prácticamente asintomáticas en las formas iniciales. Los síntomas pueden ir desde molestias inespecíficas, en las formas iniciales, hasta dolor en los estadios más avanzados.³

A pesar de que los tumores causan síntomas y, especialmente los intraorales pueden ser objetivados fácilmente, ocurre con frecuencia que los carcinomas orales son diagnosticados en fases avanzadas cuando ya el pronóstico es desfavorable.

La sintomatología en las lesiones de mayor tamaño, con estadios más avanzados, suele consistir en la presencia de un intenso dolor, sobre todo en las lesiones localizadas en la lengua. También suelen referir que dicho dolor se irradia hacia el oído y zona parietal.

Otros síntomas pueden ser sangrado, movilidad de los dientes, problemas respiratorios, dificultad para hablar, disfagia y problemas para llevar las prótesis, trismus y parestesias.⁴

Siempre es necesaria una anamnesis y exploración cuidadosa, sobretodo analizando los posibles factores de riesgo que puedan hacernos sospechar que la lesión que estamos viendo pueda ser maligna.

El carcinoma oral puede originarse de novo o progresar desde una lesión potencialmente maligna, como pueden ser una leucoplasia o una eritroplasia.

La presentación clínica de COCE es tan característica en estadios avanzados que en esos momentos es muy fácil hacer el diagnóstico. Por el contrario, en etapas iniciales

es muy fácil que nos podamos equivocar en la primera visión clínica de la lesión y hacer un diagnóstico clínico erróneo. Luego, ya con la biopsia se establece el diagnóstico definitivo.⁵

El carcinoma oral de células escamosas suele aparecer como una tumoración ulcerada e indurada o como una úlcera dolorosa o no, acompañada a menudo de adenopatías cervicales. El tamaño de las lesiones puede variar desde milímetros hasta varios centímetros. La localización más frecuente en el 75-80% de casos es la lengua, el suelo de la boca y la zona del paladar blando-pilar amigdalino.

Sin embargo, debemos distinguir si el paciente lo vemos en un estadio inicial o en un estadio avanzado. En el primer caso, se conseguirá una supervivencia del 80-90% tras el tratamiento y los hallazgos más significativos son las lesiones en forma de eritroleucoplasias, pequeñas ulceraciones (Figura 1) o por el contrario tumoraciones inferiores a los dos centímetros en la mucosa oral. En otras ocasiones, pueden tener el aspecto de una leucoplasia, es decir una lesión predominantemente blanca. Los cambios en el aspecto o en la textura de las leucoplasias, o a la palpación nos pueden hacer sospechar que la lesión sea maligna.



Figura 1. Carcinoma oral de células escamosas en lengua en estadios iniciales, junto a una leucoplasia oral preexistente.

Como hemos señalado antes, en los estadios iniciales no suelen producirse síntomas significativos.⁶

En fases avanzadas se pueden presentar en una de las tres formas clínicas siguientes: Ulceración, tumoración exofítica o en formas mixtas combinadas de áreas ulceradas y formaciones tumorales. Ya aquí, la sintomatología es importante, siendo su

reconocimiento clínico fácil y el pronóstico tras el tratamiento es mucho peor, con posibilidad de metástasis ganglionares en el cuello. ⁶

Como hemos indicado se han descrito tres tipos de presentaciones clínicas del carcinoma oral de células escamosas una vez las situaciones iniciales han progresado⁶:

1. Ulcerada: Es la forma más frecuente. Se trata de una ulcera irregular de tamaño variable, profunda, de bordes evertidos, fondo sucio, consistencia dura e infiltrada en profundidad al tacto (Figura 2).



Figura 2. Carcinoma oral de células escamosas en suelo de boca en forma de una amplia ulceración que traducía un estadio avanzado del cáncer oral. 2. Exofítica: Es una tumoración de crecimiento prominente y hacia el exterior del relieve de la mucosa oral, en forma de masas sobreelevadas de amplia base y superficie nodular con sensación clínica de infiltración a la palpación en los bordes o en la base de la lesión. Tiene un aspecto de tumoración proliferante y verrugosa, de forma y tamaño variable.

En los más avanzados, la lesión exofítica se vuelve friable debido a la necrosis que sucede en su superficie, y a la palpación se percibe una notable dureza, más allá de lo que clínicamente estamos viendo como lesión.

3. Mixta: Es una combinación de las dos formas anteriores.

Por lo tanto, el tamaño de las lesiones suele variar desde unos milímetros en los estadios iniciales del carcinoma oral de células escamosas hasta varios centímetros, siendo su localización más frecuente la lengua, en sus bordes laterales y suelo de boca (aproximadamente el 50% de los casos ocurren en estas dos localizaciones), si bien podemos encontrar lesiones de carcinoma oral de células escamosas en cualquier parte de la mucosa oral, pero con una menor frecuencia que la señalada en la lengua y el suelo de boca.

En resumen, podemos señalar como signos clínicos sugestivos de malignidad los siguientes:

- Presencia de zonas eritroplásicas persistentes en la mucosas oral.
- Lesiones eritroleucoplásicas o leucoplasias con un aspecto clínico irregular, incluyendo leucoplasias verrugosas que en algún punto hayan perdido la uniformidad en su aspecto clínico verrugoso, apareciendo sobre las mismas zonas ulceradas.
- Tumoraciones persistentes de aspecto clínico irregular, mal delimitadas y duras al tacto.
- Lesiones orales únicas persistentes con importante dolor o bien con presencia asociada de una hipoestesia.
- La presencia o visualización de vasos anormales en la superficie de la lesión tumoral.
- Movilidad y pérdida de dientes con lesiones líticas en los huesos maxilares, acompañadas muchas veces de parestesias nerviosas.
- La ausencia de cicatrización de un alveolo postexodoncia en un área donde exista asociadamente una lesión blanca, eritroplásica, leucoplásica o irregularmente exofítica.

Extensión tumoral⁷⁻¹²

1. Extensión de la lesión neoplásica primaria hacia tejidos colindantes

La extensión tumoral está influenciada por las características anatómicas locales de la zona donde se ha instaurado la neoplasia. Así pues, el cáncer de labio se extiende de manera superficial y, posteriormente, progresará hacia tejidos más profundos. El carcinoma del suelo de la boca se extiende sobre todo en superficie, siendo poco probable su invasión en profundidad (infiltrando el músculo milohioideo o la glándula sublingual) hasta estadios más avanzados). El tumor situado en el borde lateral lingual tiene una extensión principalmente en profundidad, por lo que incluso tumores de pequeño tamaño pueden tener este comportamiento, afectando a la musculatura intrínseca de la lengua. Los tumores originados en el paladar, así como los de orofaringe, poseen un patrón de extensión superficial.

2. Extensión linfática tumoral a los ganglios cervicales

La extensión del cáncer hacia los ganglios linfáticos cervicales empeora el pronóstico notablemente, como es bien conocido. Los niveles ganglionares cervicales más

frecuentemente afectados por el cáncer oral son el nivel I, II, III, y en menor medida el nivel IV.

El nivel ganglionar que se afecta con más probabilidad es el nivel II. Además, cuando la lesión se presenta en determinadas localizaciones, como el borde lateral lingual, la afectación ganglionar suele ser inicialmente de los niveles III y IV, sin implicación del nivel I.

La afectación ganglionar bilateral ocurre en tumores que afectan a la línea media, o que están localizados en la zona posterior de la lengua o en el paladar blando.

3. Extensión hemática tumoral

A pesar de que el carcinoma oral tiene una diseminación principalmente linfática, no hemos de olvidar que ocasionalmente puede diseminarse a distancia, siendo el pulmón y el hígado los órganos más frecuentemente afectados, cuando se producen metástasis a distancia.

Estadificación

La clasificación del TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), es el sistema internacional aceptado para el estadiaje tumoral. El estadio en el momento del diagnóstico predice el índice de supervivencia y establece las guías terapéuticas en los pacientes con cáncer.

El sistema se basa en tres parámetros: el tamaño tumoral (T), la presencia de ganglios linfáticos regionales palpables (N), la presencia o no de metástasis (M). Los estadios clínicos que define la AJCC son el resultado de la combinación del T, N y M.

Las lesiones T1 y T2 se asocian a un riesgo de metástasis regional de un 10 a un 30%, respectivamente. Las lesiones T3 y T4 presentan mayor riesgo de enfermedad cervical.

La American Joint Committee on Cancer y la Union for International Cancer Control (UICC) han publicado recientemente una nueva estadificación del cáncer, denominada clásicamente como TNM, que en su 8ª edición, publicada en 2017^{13,14} introduce una serie de cambios respecto a la edición anterior del 2009.

A continuación detallamos los detalles de esta nueva edición:

T – Tumor primario

Tx: No es posible determinar si existe tumor primario.

To: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor menor o igual a 2 cm medidos en su máximo diámetro, con una profundidad de invasión menor o igual a 5 mm.

T2: Tumor menor o igual a 2 cm medidos en su máximo diámetro, con una profundidad de invasión de entre 5 y 10 mm.

ó

Tumor de entre 2 y 4 cm de longitud máxima y con una profundidad de invasión máxima de 10 mm.

T3: Tumor superior a 4 cm medidos en su máximo diámetro, con una profundidad de invasión mayor a 10 mm.

T4: El tumor invade estructuras vecinas:

T4a: El tumor invade el hueso cortical mandibular*, el seno maxilar o la piel de la cara.

T4b: El tumor invade el espacio masticador, las apófisis pterigoides, la base del cráneo o envuelve a la arteria carótida interna.

* La erosión superficial del hueso o del alveolo dentario por un tumor primario gingival no es suficiente para clasificar el tumor como un T4a.

En el caso de la T, la nueva clasificación incorpora, como hemos visto, la profundidad de invasión. El estadio T y la profundidad de invasión son indicadores complementarios de la supervivencia y su combinación mejora el establecimiento de juicios pronósticos y la ayuda en la práctica clínica a los que tratan estos pacientes.

Se ha demostrado ampliamente que los tumores con una invasión en profundidad están asociados a un aumento en el riesgo de metástasis ganglionares y consiguientemente una peor supervivencia.

La profundidad de invasión del tumor se define como la distancia entre la membrana basal y el punto más profundo de invasión tumoral. Con la exploración clínica, podemos orientarnos hacia lo que profundiza un tumor pero nunca sabremos con exactitud cuál es la medida de la misma. Los estudios de imagen como el tomografía computarizada (TC) o la Resonancia Magnética aportan información del grosor del tumor pero no de la profundidad de invasión real histológica. El grado de profundidad preciso se establece con el estudio anatomopatológico tras la biopsia o la extirpación del tumor.

La profundidad de invasión del tumor permite una mejor diferenciación entre tumores pequeños de extensión superficial limitada pero invasivos en profundidad y aquellos menos invasivos y con un mejor pronóstico independientemente de la dimensión superficial.

N – Ganglios linfáticos regionales

Nx: No es posible determinar si existen ganglios linfáticos afectos.

N0: No hay afectación de los ganglios linfáticos regionales.

N1: Existe metástasis en un único ganglio linfático, ipsilateral, de tamaño menor o igual a 3 cm en su diámetro máximo, y sin afectación extraganglionar**.

N2: Las metástasis se describen como:

N2a: Afectación de un único ganglio linfático, ipsilateral, de entre 3 y 6 cm en su diámetro máximo, y sin afectación extraganglionar.

N2b: Afectación de varios ganglios linfáticos, ipsilaterales, no mayores de 6 cm en su diámetro máximo, y sin afectación extraganglionar.

N2c: Afectación de varios ganglios linfáticos, bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm en su diámetro máximo, y sin afectación extraganglionar.

N3: Adenopatías con las siguientes características:

N3a: Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm en su diámetro máximo, y sin afectación extraganglionar.

N3b: Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos con clínica de extensión extraganglionar.

** Se considera como afectación extraganglionar la presencia de afectación cutánea o de tejidos blandos con adherencia a planos profundos o al músculo o estructuras adyacentes, o signos clínicos de afectación nerviosa.

Los ganglios localizados en la línea media se consideran ipsilaterales.

Las metástasis en los ganglios regionales tienen un gran impacto en el pronóstico de estos tumores. La extensión extranodal se define como la extensión del carcinoma a través de la cápsula fibrosa de un ganglio linfático en el tejido conectivo de alrededor. La presencia o no de extensión extranodal será evaluada por el patólogo. Se ha visto que existe un impacto diferente en la supervivencia al utilizar el estadiaje de la invasión extranodal. La nueva clasificación del TNM introduce por primera vez la evaluación de la extensión extranodal como un factor con una gran influencia.

M – Metástasis a distancia

M1: Con metástasis a distancia

M0: Sin metástasis a distancia

La información obtenida a través de la exploración física y las pruebas complementarias se utiliza para la asignación de un estadio de TNM clínico (cTNM), el cual se utilizará para valorar las posibles alternativas terapéuticas.

Si el paciente se somete a tratamiento quirúrgico, el cTNM, pasará a ser pTNM tras el estudio histopatológico del tumor y los ganglios linfáticos cervicales. Esto será de utilidad en la selección del tratamiento adyuvante postoperatorio y en el pronóstico del tumor.

Según estas categorías podemos dividir la enfermedad tumoral en 4 estadios clínicos:

Estadio I: T1N0M0

Estadio II: T2N0M0

Estadio III: T3N0M0 ó T1-3 N1 M0

Estadio IV A: T4a N0-1, cualquier T N2 M0

Estadio IVB: T4b cualquier N M0, cualquier TN3M0

Estadio IVC: cualquier T cualquier N M1

Los estadios I y II se consideran iniciales, no suelen presentar metástasis ganglionares y el tamaño es menor a 4 cm. Suelen tener un buen pronóstico con una tasa de supervivencia elevada.

Los estadios III y IV se consideran estadios avanzados, disminuyendo el porcentaje de supervivencia global. Las metástasis a distancia más frecuentes se localizan en pulmón, hígado y huesos.

El carcinoma oral de células escamosas sigue teniendo una supervivencia baja, de un 56%, por lo que se considera una enfermedad todavía con un pronóstico malo, en muchas ocasiones, por lo avanzado que se diagnostica. La meta sería detectar las lesiones en estadios iniciales, en los que se ha demostrado que existe mayor índice de supervivencia.

La prevención es de máxima importancia y para eso se debería establecer un abordaje multidisciplinar para el diagnóstico y manejo de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas. El diagnóstico temprano facilita el tratamiento, siendo más efectivo y menos mutilante.

Bibliografía

1. Bagan J, Scully C. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. *Clinical features and diagnosis of cancer. Dent Update.* 2011;38:209-11.
2. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26:123-41.
3. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009;15:388-99.
4. Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004 Nov;10(6):346-8.
5. Shugars DC, Patton LL. Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer. *Nurse Pract.* 1997 Jun;22(6):105, 109-10, 113-5.
6. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46:414-7.
7. Ramos-García P, González-Moles MÁ, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, Ayén Á, Gil-Montoya JA. Prognostic and clinicopathological significance of cyclin D1 expression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018;83:96-106.

8. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018;62:47-58.
9. De Paz D, Kao HK, Huang Y, Chang KP. Prognostic Stratification of Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2017;19:65.
10. Rivera C, Oliveira AK, Costa RAP, De Rossi T, Paes Leme AF. Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncol.* 2017;72:38-47.
11. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18:40.
12. de Morais EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:1555-66.
13. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumours. Eighth ed. Chichester: Wiley; 2017.
14. Amin M, Edge S, Greene F, et al. AJCC cancer staging manual. Eighth ed. New York: Springer; 2017.

CAPÍTULO 21

Cáncer de la orofaringe

José Luis López-Cedrún

Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Víctor Villanueva San Vicente

Jefe de Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Profesor Facultad de Medicina-Odontología. Universidad de Murcia.

Objetivos

- Conocer las características clínicas de los tumores de orofaringe y las localizaciones más frecuentes donde aparece el cáncer.
- Conocer los factores etiopatogénicos del cáncer de orofaringe.
- Conocer los aspectos más relevantes del tratamiento del cáncer de orofaringe.

Ideas más relevantes del capítulo

1. La infección por el HPV es la responsable del importante aumento de la incidencia del cáncer de la orofaringe (amígdala y base de lengua principalmente). La edad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento de estos pacientes HPV + son distintas a los pacientes con cáncer de la orofaringe asociado a consumo de tabaco y alcohol.
2. El diagnóstico precoz del cáncer de la orofaringe (independientemente de la causa) y su tratamiento temprano, son vitales para mejorar el pronóstico y mejorar por tanto las oportunidades de supervivencia de estos pacientes.
3. La Radioterapia (generalmente asociada a Quimioterapia) y la Cirugía son los tratamientos más empleados; cada caso debe ser considerado

individualmente en el seno de un Comité de Tumores. Los avances tecnológicos (robots quirúrgicos) han mejorado el acceso y la posibilidad de extirpar algunos tumores con menos secuelas para el paciente.

Resumen

La infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV), parece ser responsable del aumento en la incidencia del cáncer de orofaringe, sobre todo en países desarrollados, por eso es imprescindible su determinación en el estadiaje del tumor. A pesar de todo, en nuestro ámbito los principales factores predisponentes son todavía el tabaco y el alcohol. Al igual que en el cáncer de la cavidad oral, el diagnóstico precoz sigue siendo la mayor oportunidad para mejorar la supervivencia de estos pacientes, de ahí la responsabilidad del dentista en su diagnóstico en fases iniciales ya que gran parte de la orofaringe es accesible a la exploración clínica. Aunque el acceso quirúrgico a la orofaringe puede ser complejo, la cirugía tiene un papel imprescindible en lesiones iniciales y en el rescate en enfermedad residual y recurrencia tras quimio-radioterapia. La cirugía robótica está jugando un papel cada vez más importante en el tratamiento.

Cáncer de la orofaringe

Introducción

La orofaringe constituye la vía de paso entre la cavidad oral y la faringe, limitada anteriormente por la «V» lingual y el pilar amigdalino, por la unión del paladar blando y duro por arriba, por la pared faríngea posterior atrás y el hueso hioides por abajo. Por ello comprende los tumores localizados en el paladar blando, la amígdala palatina, la base de la lengua y la pared faríngea (posterior y lateral) (Figura 1).

Estos tumores son frecuentes y afectan principalmente a pacientes de 50-70 años, mayoritariamente varones (x 3-5). La orofaringe es un área rica en drenaje linfático, por lo que la afectación ganglionar es elevada (15-75% en el momento del diagnóstico según la localización). El nivel cervical más afectado es el II, seguido de los niveles III y IV; los tumores de pared faríngea posterior pueden metastatizar a los ganglios retrofaríngeos. Son frecuentes las metástasis cervicales bilaterales. La presencia de los cuatro últimos pares craneales que atraviesan este espacio, y también de la arteria carótida interna y la vena yugular interna, facilita la propagación del cáncer hacia la base del cráneo y la invasión perineural.

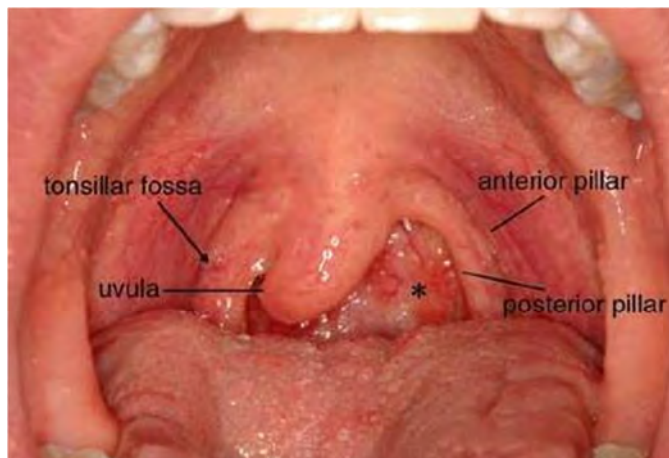


Figura 1. Anatomía de la orofaringe. Se señalan los pilares amigdalinos anterior y posterior, la úvula y la pared faríngea posterior -marcada con asterisco-.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide. Macroscópicamente pueden ser lesiones exofíticas, ulcerativas o infiltrantes (Figura 2), siendo de peor pronóstico estas últimas por su comportamiento más agresivo y alto porcentaje de metástasis.

Etiología. Los factores más importantes son el tabaco, el alcohol, los irritantes de la mucosa oral (infección crónica, mala higiene oral, prótesis mal ajustadas), la malnutrición (déficits de riboflavina y hierro) y la inmunodepresión. También las radiaciones ionizantes aplicadas por diversas terapéuticas (acné, hipertrofia adenoidea).

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) se relaciona con estos tumores en un porcentaje significativo de pacientes (el subtipo 16 es el responsable) y en los últimos años se ha notado un gran incremento de cánceres HPV +. Los ensayos clínicos muestran mejores respuestas al tratamiento y mejor supervivencia cuando se comparan con los cánceres HPV -, y existe cada vez mayor consenso en utilizar este test para estadiar los tumores ya que los HPV + pueden beneficiarse de tratamientos menos radicales. El test HPV incluye la hibridación, inmunohistoquímica (mayor disponibilidad) o PAAF (Figura 3).



Figura 2. Pieza de resección de carcinoma de base de lengua de patrón macroscópico ulceroinfiltrante.

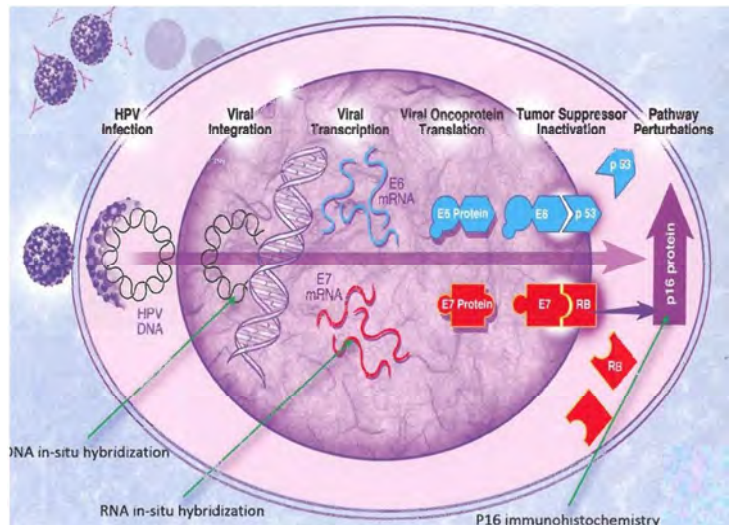


Figura 3. Virus del papiloma humano. Tomado de Bishop y cols, 2012.

Recientemente se ha publicado la 8ª edición del Manual de Estadaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹, y se han introducido modificaciones significativas principalmente relativas a la asociación del cáncer de orofaringe con el HPV, distinguiéndose dos grupos, HPV positivos y negativos (Figuras 4-8).

Diagnóstico. En estadios precoces suelen ser asintomáticos. Los síntomas más comunes de presentación son: irritación faríngea, dolor y otalgia refleja; puede aparecer trismo por invasión de la musculatura pterigoidea. La afectación importante de la base de la lengua causa disminución de su movilidad, disartria (“voz de patata caliente”), disfagia y halitosis.

Table 1. Clinical and Pathologic T Category for Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

T CATEGORY	T CRITERIA
T0	No primary identified
T1	Tumor 2 cm or smaller in greatest dimension
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible or beyond

Table 2. Clinical and Pathologic T Category for Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

T CATEGORY	T CRITERIA
Tx	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T2	Tumor larger than 2 cm but not larger than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumor larger than 4 cm in greatest dimension or extension to lingual surface of epiglottis
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease; tumor invades the larynx, extrinsic muscle of tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible ^b
T4b	Very advanced local disease; tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases carotid artery

Table 3. Clinical N Category for Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

T CATEGORY	T CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One or more ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N2	Contralateral or bilateral lymph nodes, none larger than 6 cm
N3	Lymph node(s) larger than 6 cm

^a Any M1 is stage IV.

Table 4. Clinical N Category for Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

N CATEGORY	N CRITERIA ^b
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
NO	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in any node(s) and clinically over ENE-positive

Table 5. Pathologic N Category for Human Papillomavirus-Associated (p16-Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Metastasis in 4 or fewer lymph nodes
pN2	Metastasis in more than 4 lymph nodes

Table 6. Anatomic Stage and Prognostic Groups for Clinical TNM Grouping of Human Papillomavirus-Associated (p16 Positive) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2	N3
T0	NA	I	II	III
T1	I	I	II	III
T2	I	I	II	III
T3	II	II	II	III
T4	III	III	III	III

^aAny M1 is stage IV

Table 8. Anatomic Stage and Prognostic Groups for Clinical and Pathologic TNM Grouping of Non-Human Papillomavirus-Associated (p16 Negative) Oropharyngeal Cancer, 8th Edition Staging Manual^a

T CATEGORY	N CATEGORY			
	N0	N1	N2a,b,c	N3a,b
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4a	IVA	IVA	IVA	IVB
T4b	IVB	IVB	IVB	IVB

^aAny M1 is stage IVC

Figura 4-8. Tablas que muestran la nueva clasificación TNM de la 8ª edición del Manual de Estadaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹, apreciándose las diferencias entre los dos grupos de pacientes, HPV positivos y negativos.

En estos pacientes la palpación cervical y la exploración física completa de cabeza y cuello es primordial. El examen de la cavidad oral y orofaringe debe incluir la función del hipogloso así como una fibroscopia nasofaringolaríngea (Figura 9). Las pruebas de imagen más empleadas para valorar la extensión loco-regional son la TC o la RNM (Figura 10). Si la afectación ganglionar es importante (N2c, N3) y/o en niveles ganglionares bajos (IV, V), está indicado un estudio de extensión mediante TC torácico o PET-TAC (Figura 11) , prueba que actualmente está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios de referencia. Esto permite descartar metástasis a distancia (sobre todo pulmonares) o un segundo primario en pacientes con estadios avanzados.

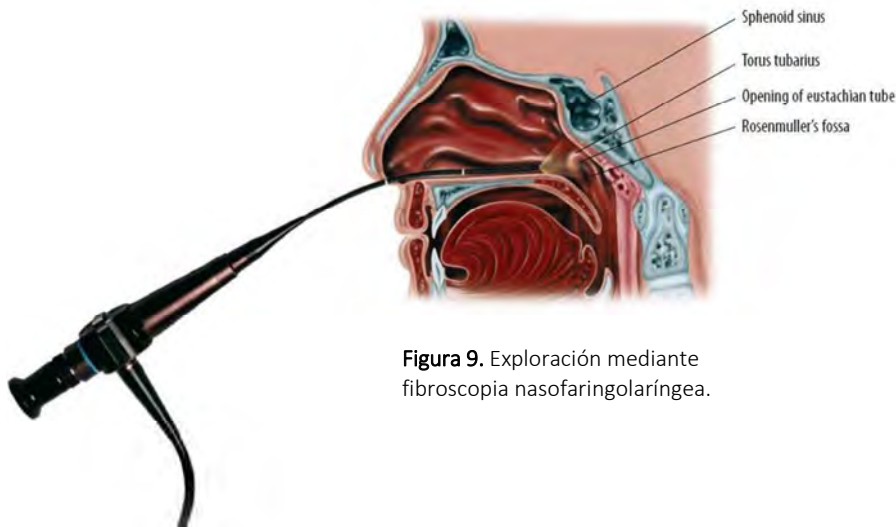


Figura 9. Exploración mediante fibroscopia nasofaringolaríngea.

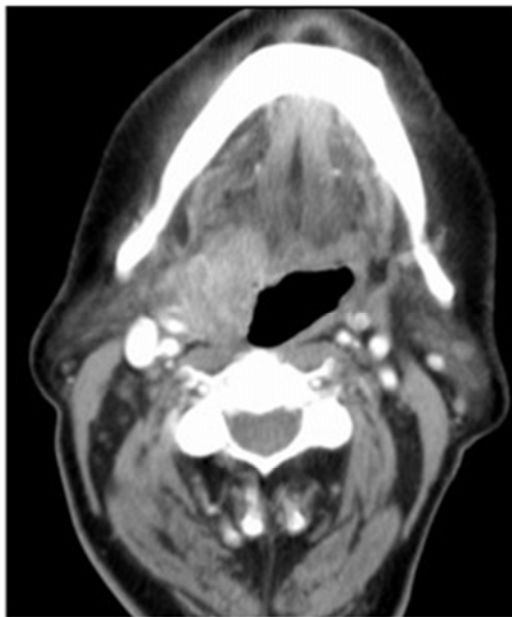


Figura 10. Imagen de TC de carcinoma de orofaringe derecha

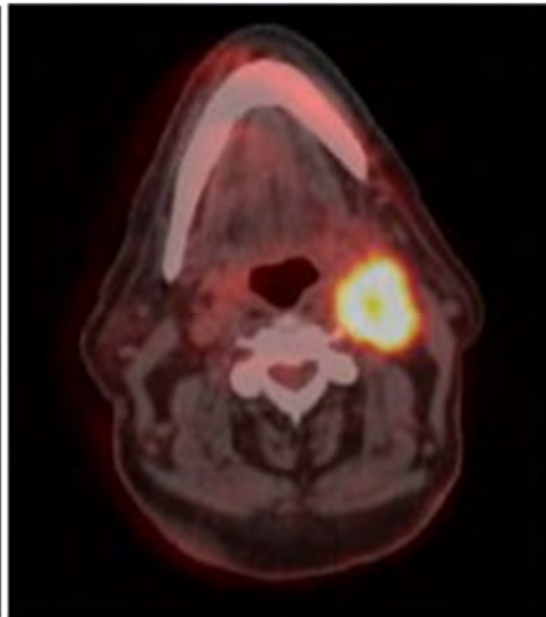


Figura 11. Imagen de PET-TC de carcinoma de orofaringe izquierda

Peculiaridades según la localización anatómica

Base de lengua. Los límites anatómicos son: por delante la “V” lingual, por detrás la epiglotis y lateralmente el surco glosopalatino, que incluye los pliegues faringo-epiglótico y glosa-epiglótico. La base lingual se ve afectada con más frecuencia que otras localizaciones de la lengua (Figura 12). La histología más frecuente es el carcinoma de células escamosas (95%), pudiendo encontrar también tumores derivados de las glándulas salivales (carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide) o de los abundantes linfáticos de la zona, como linfomas. La incidencia de metástasis ganglionares es del 70-75% en el momento de la presentación inicial.

Amígdala y pilares amigdalinos. La región amigdalina está limitada anteriormente por el músculo palatogloso (forma el pilar anterior) y por el palatofaríngeo (forma el pilar posterior) (Figura 1, 13), y contiene la amígdala. Puede haber otros tipos histológicos como el linfoepitelioma o el linfoma (éste puede confundirse con un carcinoma epidermoide pobremente diferenciado).



Figura 12. Imagen clínica de carcinoma de base de lengua



Figura 13. Imagen clínica de carcinoma de amígdala izquierda.

Los tumores de amígdala difieren en algunos aspectos de los localizados en los pilares amigdalinos ya que suelen diagnosticarse en estadios más avanzados (el 75-100% en estadios III o IV) y suelen progresar hacia la base de la lengua y la pared lateral faríngea o el velo del paladar². Además los tumores de los pilares amigdalinos tienden a metastatizar menos frecuentemente en los ganglios linfáticos regionales que los tumores de amígdala.

Paladar blando. Estos tumores suelen diagnosticarse en estadios precoces (Figura 14). Los tumores localizados en línea media pueden presentar metástasis ganglionares bilaterales hasta en un 20%. El tratamiento quirúrgico aquí está limitado por la insuficiencia velofaríngea subsecuente si no se reconstruye el defecto anatómico. Este hecho hace que el tratamiento más frecuente sea la radioterapia externa o la braquiterapia, indicando la cirugía en aquellos tumores de mayor tamaño.

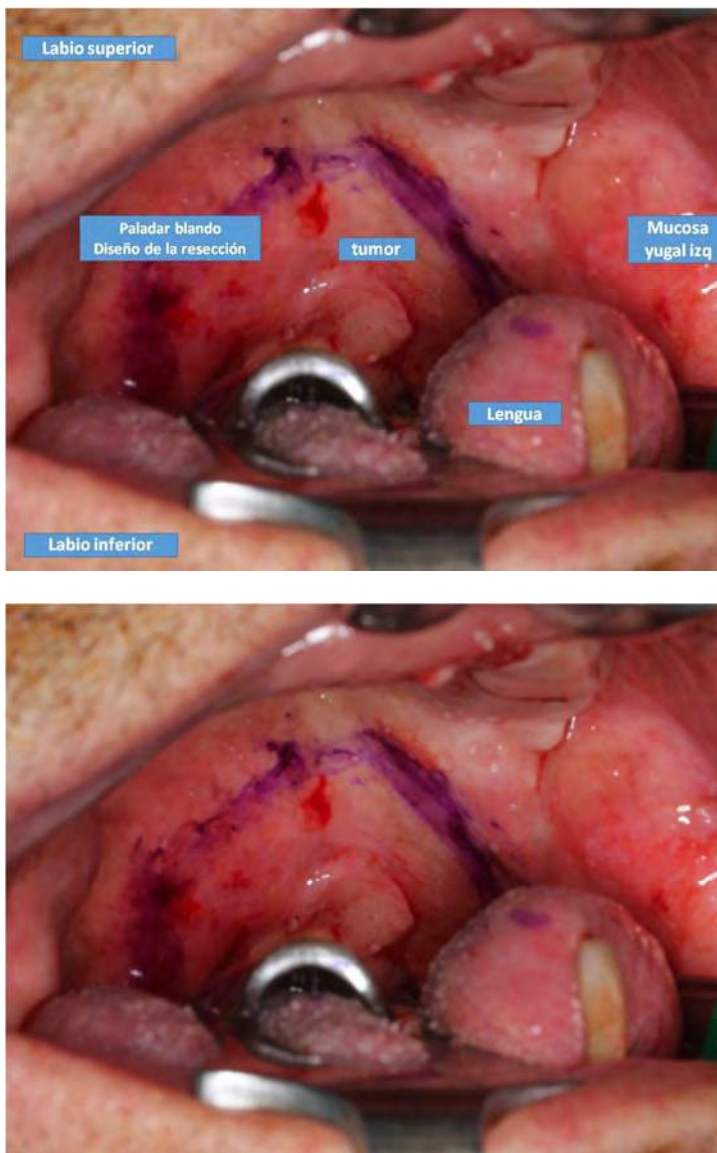


Figura 14. Imagen clínica de carcinoma de úvula. Se señalan con rotulador los márgenes de resección planeados.

Pared faríngea. Está formada por los músculos constrictores faríngeos. Los tumores de esta localización se diagnostican en estadios avanzados porque suelen tener un crecimiento silente. Los síntomas más frecuentes de presentación son dolor, sangrado, adenopatías cervicales y pérdida de peso. Metastatizan con cierta frecuencia hacia los ganglios retrofaríngeos, lo cual limita la utilidad de la cirugía como único tratamiento, pero a su vez, la cercana relación con la médula cervical hace que no se puedan radiar con dosis altas.

Tratamiento

El tratamiento local se basa principalmente en la cirugía y la radioterapia externa (RT) (Figura 15), que se aplican de forma aislada pero más frecuentemente combinadas, a fin de intentar la curación de la enfermedad con la mínima iatrogenia. La cirugía y la radioterapia muestran resultados equivalentes en cuanto a control local en estadios iniciales; generalmente se prefiere la radioterapia por los mejores resultados funcionales^{3,4}.

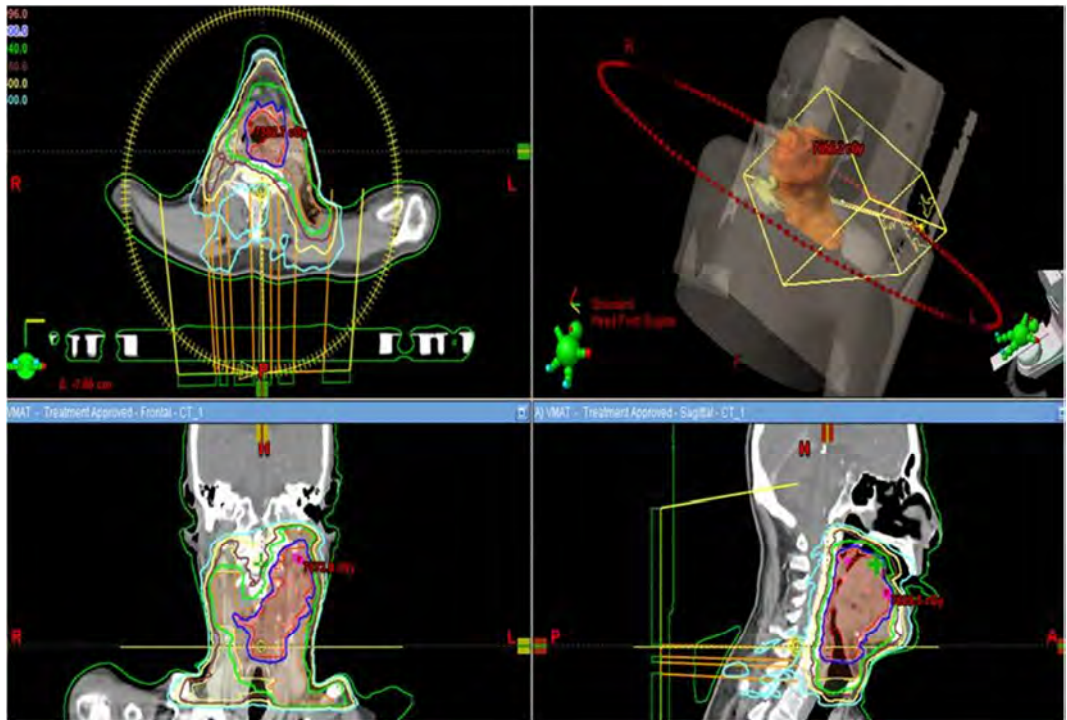


Figura 15. Imágenes de la TC de planificación de radioterapia externa. Se aprecian los volúmenes de irradiación.

Los estadios iniciales (T1-2, N0-1) pueden tratarse con cirugía o RT definitiva. Otra opción es la RT asociada a quimioterapia (QT), que se reserva para estadios T2N1. El tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia se recomienda cuando hay factores patológicos adversos (extensión extracapsular o márgenes positivos)⁵⁻⁷.

La enfermedad localmente avanzada (T3-4a, N0-1, o cualquier T, N2-3, tiene 3 opciones: quimiorradioterapia simultánea (con cirugía de rescate en enfermedad residual o recurrente), resección quirúrgica y RT adyuvante, o QT de inducción seguido de RT o quimiorradioterapia⁵⁻⁷.

La cirugía como tratamiento único tiene su indicación fundamentalmente en tumores en estadios iniciales. El vaciamiento bilateral del cuello debe hacerse incluso en estadios iniciales por la alta tasa de metástasis⁸. Se consideran criterios de inoperabilidad: presencia de metástasis sistémicas no controlables, pocas posibilidades de obtener unos márgenes de seguridad en la exéresis del tumor, enfermedades sistémicas no controladas y/o mal estado general del paciente, falta de aceptación por parte del paciente o familiar responsable del riesgo quirúrgico y/o de las secuelas postoperatorias.

Se pueden emplear varios tipos de abordajes quirúrgicos a la orofaringe^{1,8}: transoral, transfaríngeo, transmandibular y de pull-through, empleándose con mayor frecuencia el transmandibular y el pull-through, dependiendo de la extensión y la localización del tumor y el tipo de reconstrucción a emplear.

El abordaje transmandibular o *swing mandibular* se realiza mediante mandibulotomía media parasinfisaria (la mandibulotomía lateral tiene mayor índice de complicaciones y secuelas), consistente en el abordaje labiomentoniano (cervicotomía transversa y labiotomía media con extensión de piel hasta el hueso hioides), la mandibulotomía y la disección del suelo de la boca para alcanzar la orofaringe (Figura 16, 17).

El abordaje de pull-through no requiere labiotomía ni mandibulotomía. Se realiza a través de una cervicotomía transversa medial y degloving mandibular lingual, con sección del músculo milohioideo, lo que permite comunicar la cavidad oral con la cervicotomía (Figura 18).

El abordaje transoral consiste en la exéresis del tumor a través de la cavidad oral sin incisiones externas. Tiene como limitación la dificultad de una buena exposición del tumor, por lo que se indica en tumores pequeños de base de la lengua, amígdala, úvula o pared posterior faríngea. Sin embargo, la cirugía robótica (TORS -transoral robotic surgery-) está transformando este escenario quirúrgico ya que permite la resección de tumores T1-T2 de orofaringe a través de un abordaje intraoral gracias a la mejor visualización del tumor, la reducción del tiempo quirúrgico, una recuperación más rápida y mejores resultados funcionales (fonación y deglución), todo ello con una disminución considerable de la estancia hospitalaria media⁹. Actualmente se están desarrollando robots flexibles que en un futuro próximo permitirán mejorar la fiabilidad de la cirugía en esta compleja región anatómica.

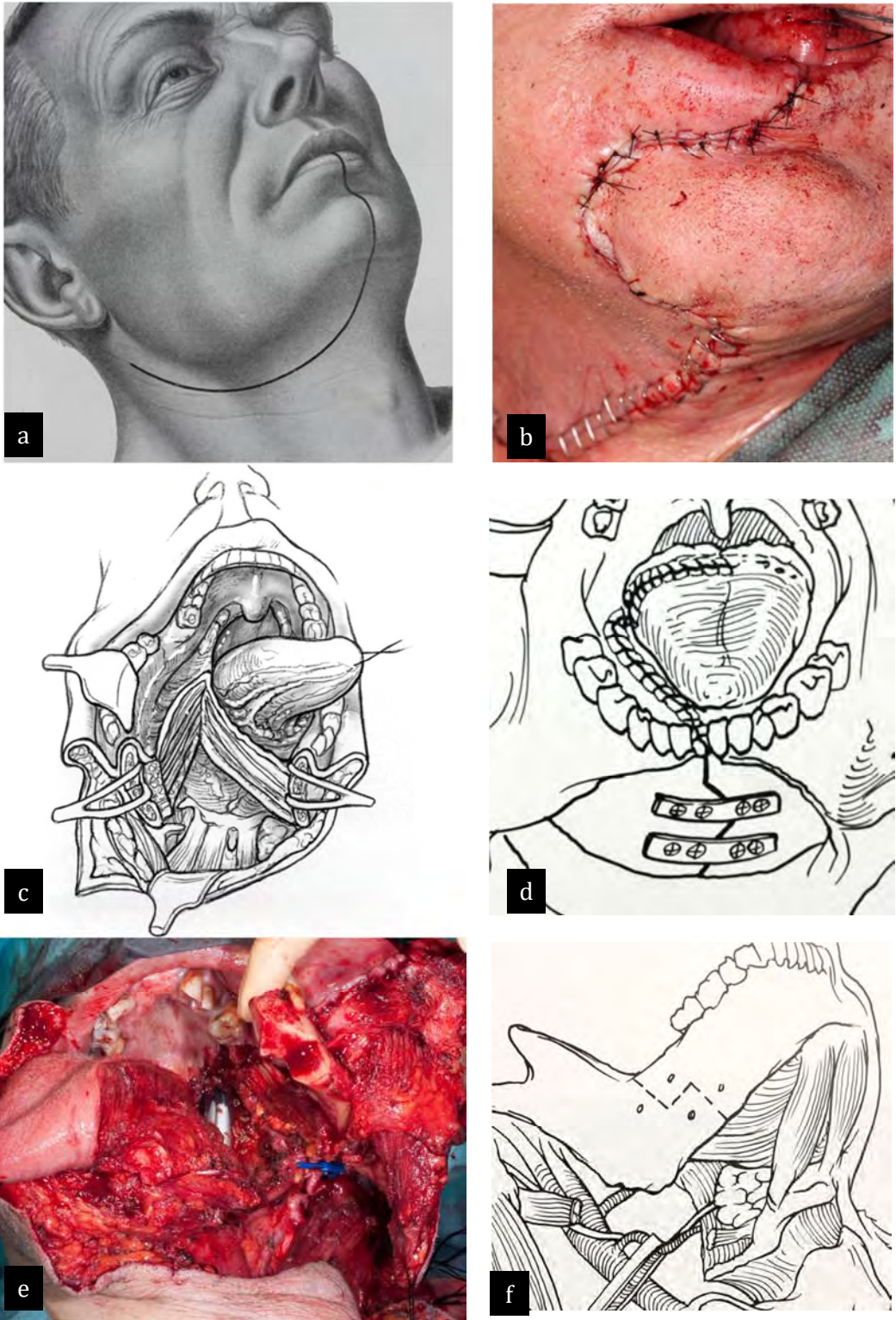


Figura 16. Abordaje de mandibulotomía media parasinfisaria (a, b, c, d, e) y esquema de mandibulotomía lateral (f).



Figura 17. Caso clínico de carcinoma de paladar blando izquierdo. Se aprecia la imagen preoperatoria (a) y el resultado postoperatorio mediante la reconstrucción con colgajo microquirúrgico (b, c).

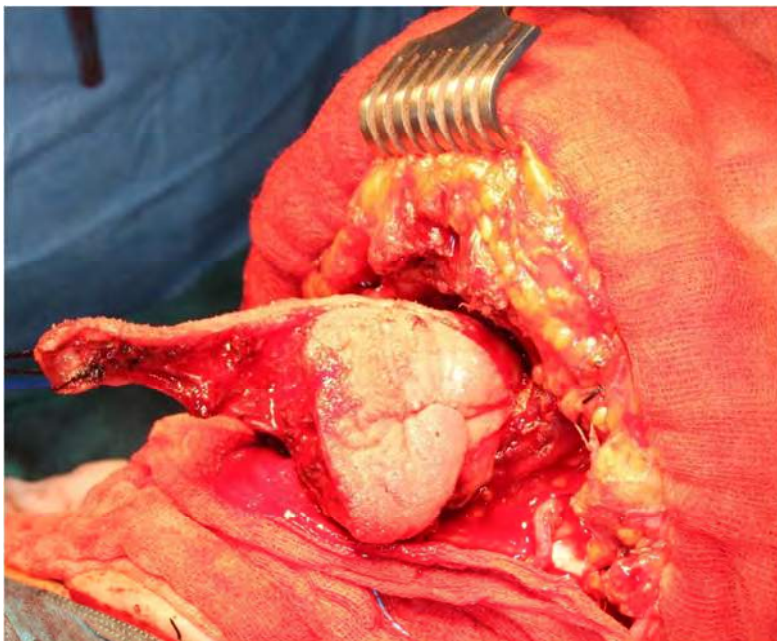


Figura 18. Imagen intraoperatoria de abordaje de pull-through a través de una cervicotomía transversa media.

El pronóstico del cáncer orofaríngeo en los estadios I es de aproximadamente el 75% de supervivencia a los 5 años, reduciéndose drásticamente a menos del 30% en estadios IV⁵. El seguimiento tanto clínico como radiológico es importante para la detección temprana de recidivas (Figura 19).

ESTADIOS	Diagnóstico /Estadificación	Seguimiento: 1er control	Seguimiento: 2º control	Seguimiento posterior
Estadio I	TC cuello + Rx tórax	-	-	-
Estadio II	TC cuello + Rx tórax	Tratamiento quirúrgico No requiere TC seguimiento	-	-
		Quimio/radio TC cuello 3 m tras tratamiento		
Estadio III	TC cuello + Rx tórax	TC cuello 3 m tras tratamiento		
Estadio IV	TC cuello + TC tórax	TC cuello 3 m tras tratamiento	TC cuello 9 m tras tratamiento	-

Figura 19. Esquema que muestra el protocolo de seguimiento radiológico en los carcinomas de orofaringe.

Bibliografía

1. Shah JP, Patel SG. Cavidad oral y orofaringe. En: Shah JP, Patel SG, eds. Cirugía y oncología de cabeza y cuello, 3ª Ed. Madrid: Elsevier España, 2004; p. 173-234.
2. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck Cancers—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA CANCER J CLIN 2017; 67: 122-137.
3. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, y cols. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: A comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG- (# 9501). Head Neck 2005; 27: 843-850.
4. Bonner JA, Harari P, Giralt J, y cols. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354 (6): 567-78.
5. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15 (6): 761-770.
6. Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM, Holsinger C, Haughey BH, O'Sullivan B, et al. Transoral resection of pharyngeal cancer: Summary of a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting, November 6–7, 2011, Arlington, Virginia. Head Neck 2012; 34: 1681–1703.
7. Diagnosis and management of Head and Neck Cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sign.ac.uk.
8. Mazarro A, de Pablo A, Puiggròs C, Velasco M, Saez M, Pamias J y cols. Indications, reconstructive techniques, and results for total glossectomy. Head Neck 2016; 38: E2004-10.
9. Gilbert J. Transoral robotic surgery for oropharyngeal cancer. Lancet Oncol 2016; 17: e323.

CAPÍTULO 22

Tratamiento del cáncer de la cavidad oral

José Luis López-Cedrún

Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Víctor Villanueva San Vicente

Jefe de Sección de Cirugía Oral y Maxilofacial.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Profesor Facultad Medicina-Odontología. Universidad de Murcia.

Objetivos

- Conocer la importancia del tratamiento precoz del Cáncer de la Cavidad Oral. El diagnóstico precoz no tiene ninguna validez, por sí mismo, si no es seguido de un tratamiento precoz.
- Conocer los principios básicos del tratamiento del Cáncer de la Cavidad Oral, las indicaciones, ventajas e inconvenientes de cada modalidad de tratamiento y las alternativas reconstructivas.
- Conocer los efectos secundarios de la radioterapia y el manejo dental para su prevención.

Ideas relevantes

1. El manejo del cáncer de la cavidad oral es siempre multidisciplinar, debiéndose tomar las decisiones de forma consensuada en el seno de un Comité de Tumores de Cabeza y Cuello. El tratamiento debe ser realizado por equipos expertos en el tratamiento del Cáncer Oral.
2. La importancia del diagnóstico precoz del Cáncer de la Cavidad Oral, reside en la posibilidad de poder realizar un tratamiento precoz y por tanto mejorar las posibilidades de supervivencia de los pacientes. Desde la primera visita del paciente al inicio del tratamiento no deberían de pasar más de 30 días.

3. La cirugía y la radioterapia son los dos tipos de tratamiento más importantes. La cirugía es preferible en tumores reseables en los que la reconstrucción inmediata prevé obtener resultados estéticos y funcionales adecuados.

Resumen

El tratamiento del cáncer oral comienza con un protocolo diagnóstico que nos lleva a establecer el estadiaje correcto de la enfermedad. A continuación se realiza la evaluación por un Comité de tumores de cabeza y cuello, que establece el tratamiento. Las armas terapéuticas principales son la cirugía y la radioterapia, complementándose con la quimioterapia de forma coadyuvante o en forma de inducción en casos seleccionados.

En la cavidad oral la cirugía es el tratamiento de elección cuando el tumor es reseable y las expectativas de conseguir un resultado estético y funcional aceptables son fundadas. La cirugía debe conseguir unos márgenes quirúrgicos adecuados, para ello la evaluación intraoperatoria de los mismos es fundamental.

La reconstrucción del defecto requiere la utilización de colgajos microquirúrgicos en los tumores avanzados, permitiendo transferir tejidos óseos y blandos de diferentes características que se adaptan a las necesidades de cada defecto específico.

Tratamiento del cáncer de la cavidad oral

Introducción

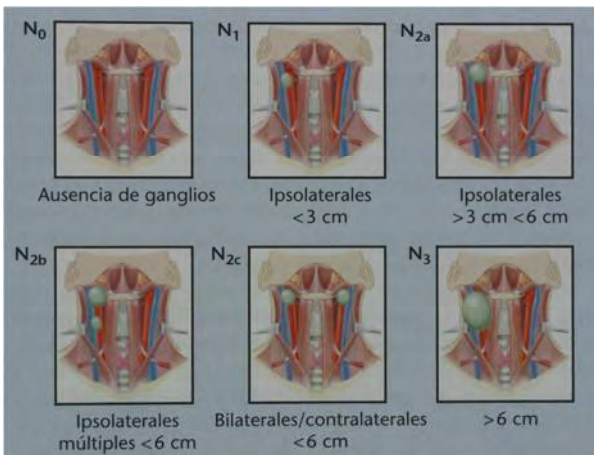
Actualmente el diagnóstico de las neoplasias de cabeza y cuello se basa en la historia clínica, exploración física, endoscopia y estudios de imagen. Un estadiaje preoperatorio adecuado va a tener importantes implicaciones terapéuticas (Tabla 1). Las pruebas de imagen utilizadas son la Tomografía Axial Computarizada (TAC) (Figura 1, 2), la Resonancia Magnética (RM), la Ecografía complementada con PAAF y el PET-TAC.

Tabla 1. Esquemas del estadiaje del cáncer oral. Estadio T (a), N (b,c), M (d), TNM (e).

TNM

T: Tx: Tumor primario no localizado.
T0: No evidencia de tumor primario.
Tis: Carcinoma *in situ*.
T1: Tumor primario menor de 2 cm.
T2: Tumor primario de entre 2 y 4 cm.
T3: Tumor primario de más de 4 cm.
T4: Tumor primario de cualquier tamaño que desborda su estructura anatómica de origen, infiltrando estructuras próximas.

N: **N0:** No evidencia de adenopatías cervicales.
N1: Adenopatía cervical única, homolateral al lado del tumor y menor de 3 cm.
N2a: Adenopatía cervical única, homolateral al lado del tumor y de entre 3 y 6 cm.
N2b: Adenopatías cervicales múltiples, homolaterales al lado del tumor, ninguna mayor de 6 cm.
N2c: Adenopatías cervicales bilaterales o contralaterales al lado del tumor, ninguna mayor de 6 cm.
N3: Adenopatía o adenopatías de más de 6 cm.



M: **M0:** No evidencia de metástasis a distancia.
M1: Evidencia de metástasis a distancia.

	N	N0	N1	N2	N3
T					
T1		Estadio I			
T2		Estadio II			
T3		Estadio III			
T4		Estadio IV			

Los objetivos del tratamiento incluyen el control loco-regional del tumor, preservar o restaurar la función y estética orofacial, minimizar las secuelas del tratamiento, mejorar la calidad de vida en pacientes potencialmente no curables y prevenir la aparición de segundos tumores ^{1,2}.

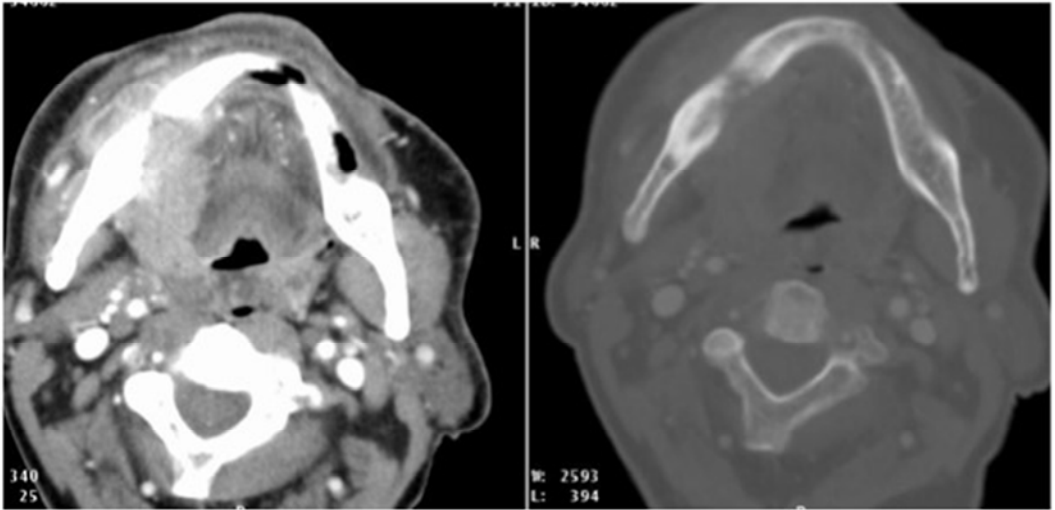


Figura 1. Imagen de TC mostrando la invasión mandibular.



Figura 2. Imagen de TC mostrando metástasis ganglionares en cuello derecho.

Los métodos de tratamiento establecidos para el cáncer oral son: cirugía, radioterapia externa, braquiterapia (Figura 3) y quimioterapia. Actualmente se están estudiando protocolos de Inmunoterapia, modalidad terapéutica con un futuro prometedo. En general el tratamiento en estados iniciales se debe hacer con una sola técnica (Cirugía o Radioterapia). En estadios avanzados se debe hacer con terapias combinadas (cirugía seguida de Radioterapia y quimioterapia generalmente). Los tumores irresecables se tratan habitualmente con quimioterapia y radioterapia combinadas.



Figura 3. Imagen clínica de tratamiento con braquiterapia en carcinoma de comisura oral derecha.

La elección del tratamiento se hace en el seno de un Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello (Tabla 2), teniendo en cuenta el estadio tumoral, el estado general del paciente y comorbilidades y los deseos del paciente.

Tabla 2. Esquemas que muestran el protocolo diagnóstico en los pacientes con cáncer de la cavidad oral.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| • Extensión mediastínica | • Necesidad de glosectomía completa (como tratamiento de primera elección) |
| • Fijación del tumor a la clavícula | • Baja probabilidad de curación con cirugía |
| • Infiltración base cráneo | • Contraindicación médica |
| • Fijación vértebras cervicales | • Metástasis a distancia |
| • Infiltración nasofaringe | |
| • Infiltración carotídea >180° | |

Tipos de tratamiento

Cirugía. Obtiene mejores resultados en estadios iniciales y suele constituir el primer tratamiento en tumores avanzados resecables^{1,3}. La ventaja es que es un tratamiento rápido, permite un estadiaje más preciso y no tiene efectos tóxicos a largo plazo. Hay que tener en cuenta el área anatómicamente compleja y las importantes funciones (habla, respiración, masticación, deglución, relaciones sociales, estética...) que se establecen en ella. Los tumores grandes con frecuencia requieren grandes resecciones por lo que actualmente la reconstrucción inmediata es imprescindible en el protocolo de tratamiento. En la misma operación se realiza la extirpación del tumor, el vaciamiento cervical o adenectomía de ganglio centinela y la reconstrucción del defecto quirúrgico. Existen criterios que limitan la cirugía. (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios de irresecabilidad tumoral.

Primera Visita	Segunda Visita
<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica completa • Exploración (si se precisa bajo Anestesia General) • Biopsia (imprescindible para diagnóstico) • Consulta Preanestesia y Nutrición • Valoración dental • Pruebas complementarias (TAC, Angio-TAC, RMN...) • Cita en Comité de Tumores de Cabeza y Cuello 	<ul style="list-style-type: none"> • Comité de Tumores de Cabeza y Cuello <ul style="list-style-type: none"> ○ Tratamiento ○ Alternativas • Información a paciente y familiares • Firma de Consentimiento informado • Programación de la cirugía o cita en Servicio de Oncología

Radioterapia externa. El esquema habitual es la aplicación de 50-76 Gy como técnica de radioterapia local, que no excluye el tratamiento regional (cuello)⁴. Se limita a los estadios iniciales y como tratamiento complementario a la cirugía en casos seleccionados. Existe riesgo de osteonecrosis si se administra muy cerca del hueso.

Las indicaciones de radioterapia postoperatoria son: tumores avanzados (T3 y T4), dos o más ganglios metastásicos, márgenes próximos (a menos de 5 mm). Se añade quimioterapia si hay márgenes afectos o metástasis cervical con extensión extracapsular.

Los efectos adversos de la radioterapia son (Tabla 4):

- Mucositis oral, muy limitante, que cursa con dolor, sangrado, disfagia, sobreinfecciones. Evoluciona desde eritema (a partir de 10 Gy), hasta úlceras a partir de 30 Gy, con persistencia durante 2-4 semanas tras la radioterapia (Figura 4).
- Xerostomía: está en relación directa con dosis y volumen de tejido glandular radiado (es permanente en dosis mayores de 30 Gy), dando lugar a sensación de sequedad bucal y saliva espesa.
- Otros efectos inmediatos: disgeusia, enfermedad periodontal, caries radioinducida, trismo.

- Osteoradionecrosis (ORN). Más frecuente en mandíbula, con una incidencia del 2 al 22% (Figura 5 (a, b, c)). Puede presentar dolor, infección, fístulas, fractura patológica. Los factores de riesgo son: exodoncias o cirugía tras la radioterapia, pobre salud dental, dosis de radioterapia mayor de 65 Gy.

Tabla 4. Esquema que muestra el cronograma de los efectos adversos de la radioterapia.

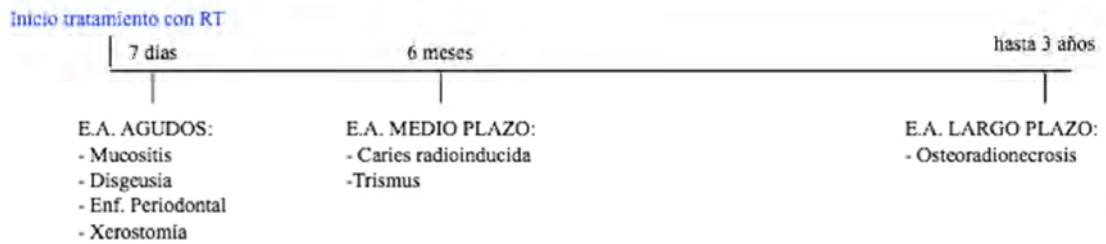


Figura 4. Imagen clínica de mucositis oral en el contexto del tratamiento radioterápico.

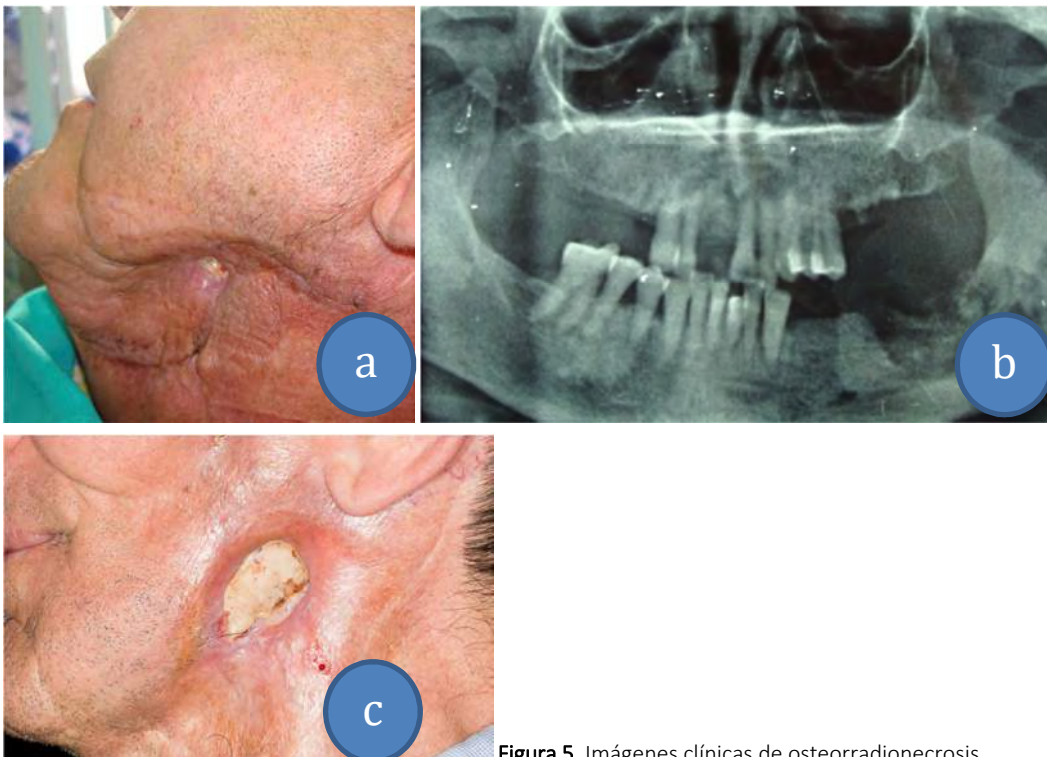


Figura 5. Imágenes clínicas de osteoradionecrosis.

La prevención de caries y ORN requiere un examen dental completo y un plan de tratamiento a concluir antes del inicio de la radioterapia que incluye el tratamiento de caries, tartrectomía y ajuste frecuente de las prótesis removibles. Hay que evitar extracciones durante el primer año posterior al tratamiento e insistir en una higiene oral rigurosa, fluorizaciones, la restricción de ingesta de hidratos y abandonar el hábito tabáquico⁵. Los criterios de exodoncia previa a la radioterapia se reflejan en la Tabla 5.

Quimioterapia. Los protocolos que se utilizan son quimiorradioterapia concomitante con cisplatino y la quimioterapia de inducción (esquema TPF, esquema PPF o esquema PF)⁶.

Cirugía: extirpación del tumor. El objetivo es conseguir márgenes microscópicamente libres (a más de 0,5cm). Esto obliga a resecciones con margen macroscópico de más de 1 cm, para lo que es útil el análisis microscópico de los márgenes de forma intraoperatoria (Figura 6). Si hay afectación ósea debe incluirse la resección ósea mediante mandibulectomía segmentaria o marginal (conserva la basal¹) (Figura7).

Tabla 5. Criterios de exodoncia previa a la radioterapia

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Caries profunda primaria o secundaria no reparable • Caries radicular mayor del 50% de la circunferencia de la raíz • Pulpa no vital y canal pulpar no tratado previamente • Osteitis periapical > 3mm • Enfermedad periodontal <ul style="list-style-type: none"> ○ Profundidad de sondaje > 6 mm ○ Recesión gingival > 6 mm ○ Afectación de furca ○ Movilidad > 2 mm | <ul style="list-style-type: none"> • Reabsorción radicular • Dientes no funcionales <ul style="list-style-type: none"> ○ Diente parcialmente incluido ○ Restos radiculares ○ Diente incluido con quiste folicular • Pobre higiene oral • Baja concienciación sobre salud dental • Falta de colaboración |
|---|--|



Figura 6. Resección de carcinoma de borde derecho lingual mediante glosectomía parcial.

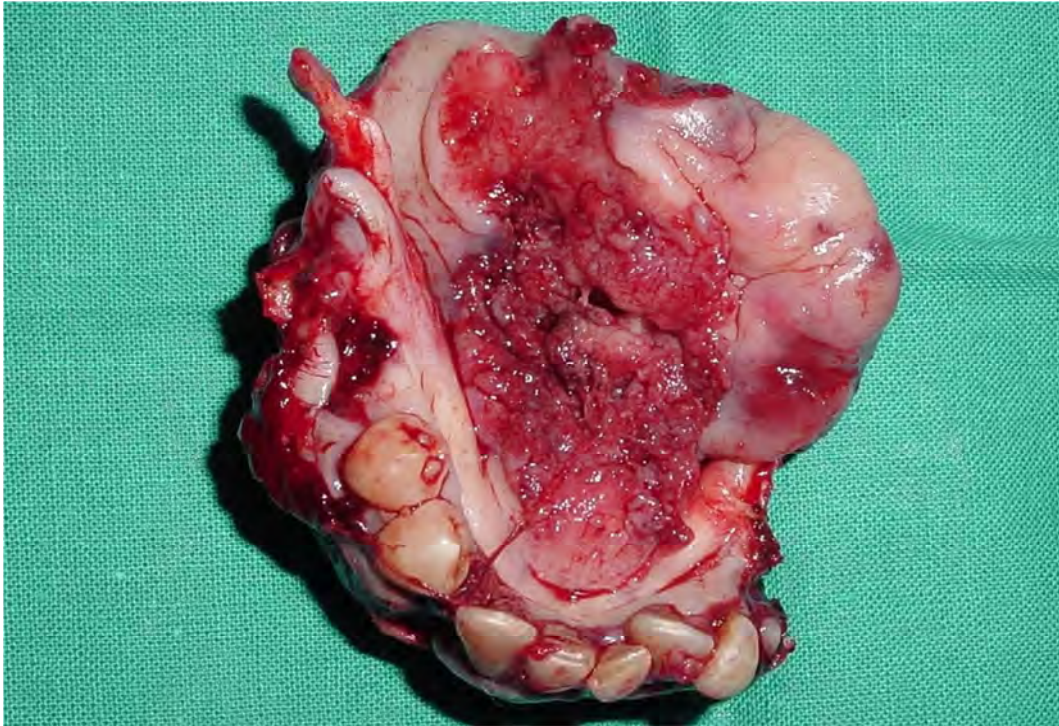


Figura 7. Pieza quirúrgica de mandibulectomía segmentaria.

Tratamiento del cuello. La presencia de metástasis cervicales en el diagnóstico del cáncer de la cavidad oral es el principal factor pronóstico de supervivencia. La cirugía implica el vaciamiento cervical, que consiste en la extirpación del tejido ganglionar, la grasa y las fascias del cuello. Se realiza siempre que existan metástasis cervicales (vaciamiento terapéutico) y de forma electiva (vaciamiento electivo) en los estadios N0 ya que el índice de metástasis ocultas es del 20-40%⁷. Algunos autores preconizan no realizar el vaciamiento en pacientes con tumores menores de 2 cm (T1), bien diferenciados y con una profundidad de invasión menor de 4 mm, siempre y cuando estos pacientes se comprometan a un seguimiento estrecho. La profundidad de invasión y el grado de diferenciación pueden ser considerados a la hora de indicar o no un vaciamiento cervical en un cuello negativo.

Por otra parte el vaciamiento cervical no está exento de secuelas (cicatrices, molestias y dificultad para elevar el hombro. Y no siempre es necesario realizar el vaciamiento de todos los niveles ganglionares (vaciamiento total vs selectivo), lo que disminuye la tasa de secuelas (Figura 8).

Biopsia del Ganglio Centinela (BGC). Se basa en el principio de que las metástasis viajan primero desde el tumor primario al “ganglio estación” y de éste al resto de ganglios. Si el ganglio centinela puede ser identificado y extirpado y no contiene células tumorales, no sería necesario realizar el vaciamiento. La técnica consiste en la inyección de un radioisótopo (Tc 99) alrededor del tumor que posteriormente es localizado en el cuello mediante una gammacámara en el ganglio centinela, el cual se extirpa y analiza de manera postoperatoria (el análisis intraoperatorio todavía no es suficientemente fiable) (Figura 9). Se utiliza en estadios iniciales (I y II)⁸.

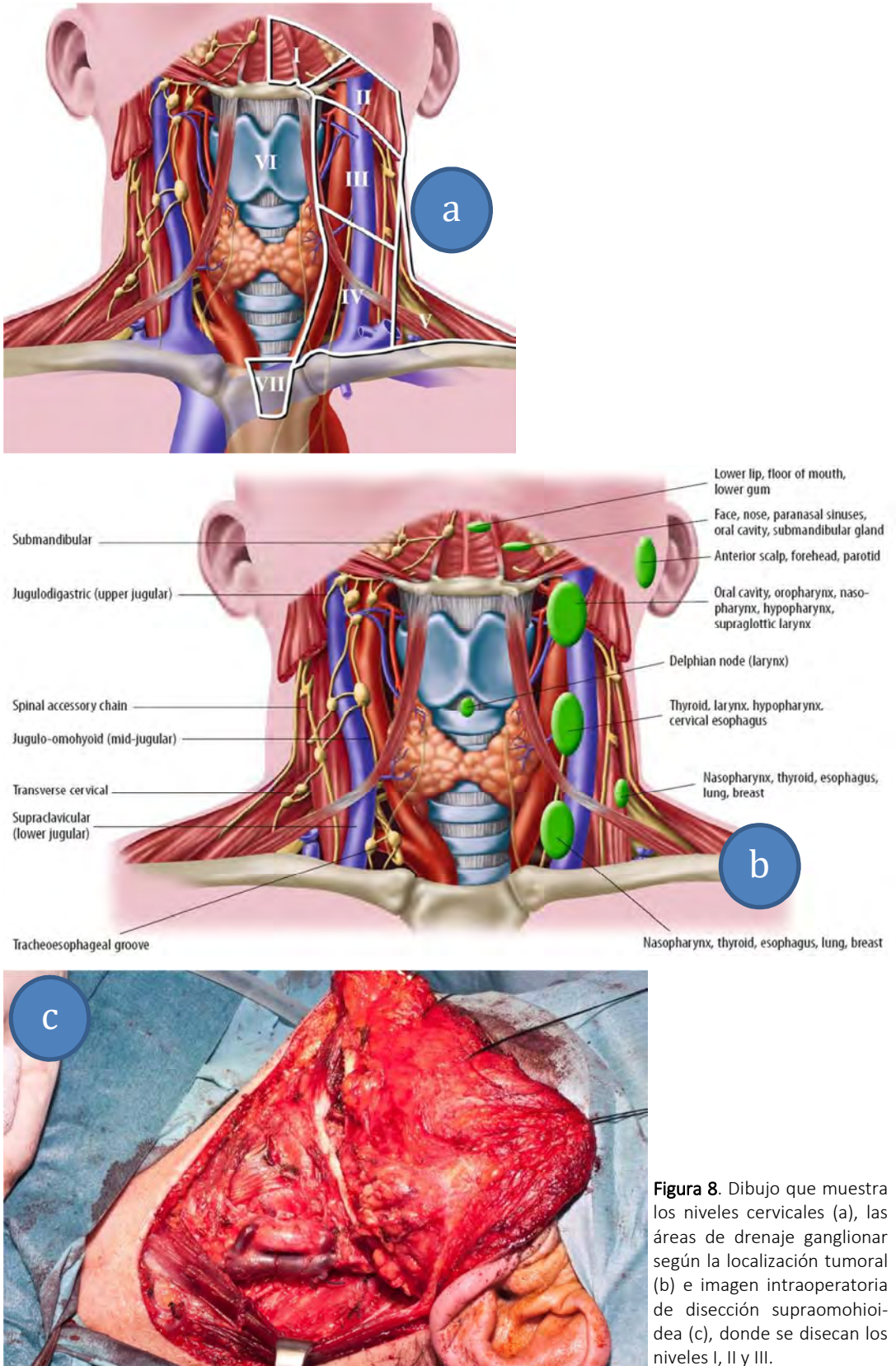




Figura 9. Fotografía de la sonda gamma utilizada para la detección del ganglio centinela.

Reconstrucción

El tratamiento de tumores de la cavidad oral obliga con frecuencia a la extirpación de tejidos importantes para realizar funciones como el habla, la deglución y la respiración. Además puede afectar seriamente a la estética facial y condicionar el aislamiento social de los pacientes. La reconstrucción microquirúrgica es el caballo de batalla de la reconstrucción en el cáncer oral. Consiste en la obtención de un fragmento de tejido autólogo, que puede estar integrado por piel, fascia, músculo y/o hueso, junto con su pedículo vascular, compuesto por arteria y vena, que será reemplazado sobre el defecto mediante la anastomosis microquirúrgica del pedículo vascular con algún vaso de la zona a reconstruir.

Las ventajas de este tipo de reconstrucción son el aporte de tejido vascularizado, la posibilidad de elegir distintos tipos de tejidos (piel, hueso...) -que permite grandes resecciones-, y trabajar dos campos quirúrgicos simultáneamente. Los colgajos libres vascularizados más empleados son el colgajo antebraquial (radial o “chino”) (Figura 10) y el colgajo anterolateral del muslo (ALT) para reparar tejidos blandos, y el colgajo peroneo (Figura 11), de cresta ilíaca y escapular, para la reconstrucción ósea.

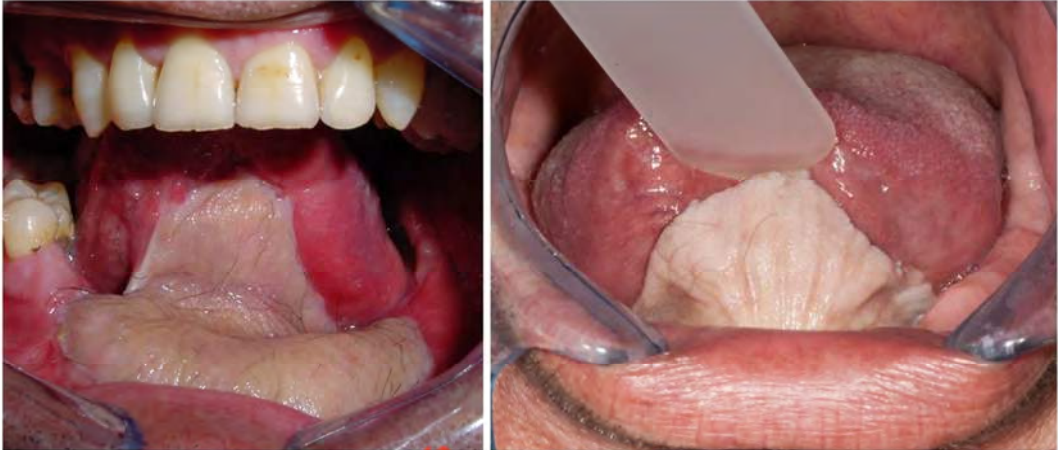


Figura 10. Caso clínico mostrando la reconstrucción del reborde alveolar inferior y el suelo de boca mediante un colgajo microquirúrgico radial.

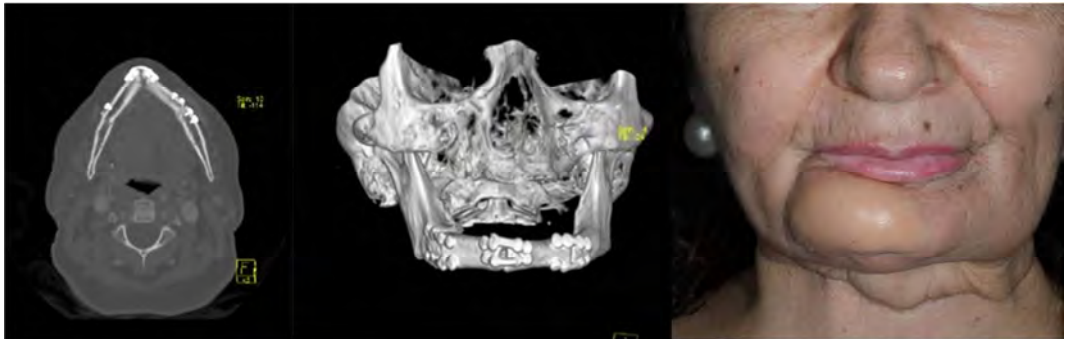


Figura 11. Caso clínico mostrando la reconstrucción sinfisaria mediante un colgajo microquirúrgico de peroné.

Los tumores irresecables se tratan de forma combinada con radioterapia y quimioterapia (basada en platino y 5-Fluoracilo) de forma concomitante⁹. Otras alternativas son los anticuerpos monoclonales (Anti-Factor de Crecimiento Epidérmico - EGFR-) o la inclusión en ensayos clínicos si están disponibles. Puede ser necesario el rescate quirúrgico en el cuello¹⁰.

Recidivas. Es importante un seguimiento estrecho para la detección temprana de las posibles recidivas. Las revisiones después del tratamiento se realizan cada 3 meses durante los 3 primeros años (el 1º año cada 2 meses), cada 6 meses hasta el 5º año y anuales después del 5º año. Además hay que estar atentos a la aparición de nuevos tumores primarios en otras localizaciones (alrededor del 15%). Es importante realizar una prueba de imagen a los 3 meses de terminar el tratamiento (TAC o RMN), sobre todo en estadios avanzados.

Las recidivas locales son las más frecuentes, cuya detección puede ser complicada, sobre todo en pacientes radiados o con secuelas importantes. El estado de la recidiva tiene mayor importancia pronóstica que el del tumor primario. Presentan mejor pronóstico si no ha habido radioterapia previa, con buen estado nutricional y mayor intervalo libre de enfermedad hasta la recidiva. Los pacientes radiados y las recidivas tempranas presentan un mal pronóstico^{1,2}.

Los factores pronósticos pueden depender del paciente o de la enfermedad. En la Tabla 6 se reflejan los más importantes. La supervivencia en estadios iniciales (I y II) es muy alta; sin embargo en estadios avanzados la supervivencia a 3 años es menor del 60%. La afectación ganglionar es un factor pronóstico decisivo, reduciéndose la supervivencia a la mitad en estadios N+ comparados con N0.

Tabla 6. Factores pronósticos dependientes del paciente (a) y de la enfermedad (b).

✓ Edad y sexo	✓ Localización y aspecto del tumor
✓ Tabaco y alcohol	✓ Estadio tumoral, tamaño tumoral (T), afectación ganglionar (N)
✓ Estado de salud y nutrición	✓ Extensión extracapsular. Invasión perivascular y perineural
✓ Estado inmunitario	✓ Patrón histológico tumoral
✓ Estado civil	✓ Profundidad de invasión, espesor tumoral
✓ Estado socioeconómico e ingreso per cápita	✓ Características ultraestructurales: biomarcadores moleculares (p53,EGFR, ki67)
	✓ VPH

Bibliografía

1. Shah JP. Surgical approaches to the oral cavity primary and neck. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007; 69: S15-S18.
2. Infante-Cossio P, Torres-Carranza E, Cayuela A, Hens-Aumente E, Pastor-Gaitan P, Gutiérrez- Perez JL. Impact of treatment on quality of life for oral and oropharyngeal carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38 (10): 1052-8.
3. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suárez C, Owen RP, Haigentz M Jr, Stoeckli SJ, Saha AR, Rapidis AD, Rodrigo JP, Rinaldo A. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267 (7):1001-17.
4. Steven B. Chinn, Jeffrey N. Myers. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol* 2015; 29: 3269-3276.
5. Deng H, Sambrook PJ, Logan RM. The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Aust Dent J* 2011; 56 (3): 244-52.
6. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, y cols. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27.
7. López-Cedrún JL. Manejo de las metástasis cervicales: ¿qué ha cambiado? Cap. 6: 133-153. En: Sanchez Aniceto G. Estado del arte del tratamiento quirúrgico del cáncer de cabeza y cuello. Biblioteca Oncológica Merck Serono (Director: Eduardo Diaz-Rubio). Madrid: 2013.
8. Yang Y, Zhou J, Wu H. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy for cT1/T2N0 tongue squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274 (11): 3843-3852.
9. Noonan B. Understanding the reasons why patients delay seeking treatment for oral cancer symptoms from a primary health care professional: an integrative literature review. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18 (1): 118-24.
10. Cory D, Fulcher: Principles of treatment for locally advanced or unresectable head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2018; 40: 676-686.

Esta primera edición del libro de “Cáncer oral para dentistas” es una expresión del esfuerzo y compromiso del Consejo General de Odontólogos y Estomatólogos de España en la lucha frente el cáncer oral. Esta obra recoge y actualiza aspectos preventivos, etiopatogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos del carcinoma oral de células escamosas. También se incluyen capítulos relativos a las bases moleculares de la enfermedad y al papel del dentista en la prevención y diagnóstico del cáncer oral.

Otro bloque incorpora los trastornos orales potencialmente malignos, desde los fundamentos histopatológicos hasta lo más novedoso en investigación y tratamiento de este grupo de enfermedades orales.

La compleja tarea de revisión y organización de la información de cada capítulo, solo fue posible gracias a un amplio grupo de expertos, en su mayoría profesores de universidades españolas y extranjeras.

Este libro es un magnífico texto actualizado de consulta para todos los profesionales y estudiantes interesados en esta temática.

