



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIAGNÓSTICO Y MARCADORES MOLECULARES DEL
POTENCIAL MALIGNO DE LA LEUCOPLASIA ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARÍA DEL ROSARIO PALACIOS RODRÍGUEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis **padres Antonio y Ofelia**, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye esté.

Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Quiero agradecer a **mi padre** por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundido siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor. Por esto y muchas cosas más, papá estoy orgullosa de tener un padre como tú, que siempre lucha para sacar a sus hijos adelante, sin ti esto no hubiera sido posible.

A **mi madre** que siempre me ha brindado su apoyo de una manera incondicional. Tus esfuerzos son impresionantes y tus enseñanzas las aplico cada día; de verdad que tengo mucho que agradecerte. Tu ayuda fue fundamentales para la culminación de mi carrea.

Emiliano , eres mi orgullo y mi gran motivación , libras mi mente de todas las adversidades que se presentan y me impulsas a cada día superarme en la carrera de ofrecerte siempre lo mejor. No es fácil, eso lo sé, pero tal vez si no te tuviera , no habría logrado tantas cosas , tal vez mi vida sería un desastre sin ti. Te amo mi chiquilín de una forma inexplicable y lucho cada día para ser la mejor mamá para ti. Soy muy afortunada de tenerte a mi lado , gracias por que tú sin entender aún me has dado grandes lecciones de vida este proyecto es dedicado a ti mi cielo.

A mis **hermanos y hermanas** este logro no es solo mio sino de ustedes, gracias por aguantarme en mis peores momentos, por ser parte de esto, por ayudarme a cuidar a Emiliano cuando más lo he necesitado. Los amo gracias por este tiempo compartido. Somos fuertes hermanos eso jamás lo olviden y seremos exitosos en la vida y dichosos.

A mi **sobrina**, te amo niña eres un ser que brilla con luz propia, agradezco tanto el tenerte como sobrina eres una niña hermosa y se que seras muy exitosa. Sigue siendo un ejemplo a seguir.

A **mis amigas** que siempre han sido mi mano derecha durante años, les agradezco su amor y lealtad, el siempre estar ahí sin ningún interés, por siempre echarme porras y confiar en mi. En verdad amigas las amo y estoy agradecida por tenerlas en mi vida saben que no las veo como amigas sino como hermanas. Gracias por caminar en este largo proceso y siempre estar al pendiente de mi.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** que me dio la bienvenida al mundo como tal, las oportunidades que me han brindado son incomparables , y antes de todo esto ni pensaba que no fuera posible que algún día si quiera me topara con una de ellas. Agradezco mucho por la ayuda de mis maestros , mis compañeros, y a la Universidad en general por todo lo anterior en conjunto con todos los copiosos conocimientos que me ha otorgado.

A la **Esp. Luz del Carmen González García** no solo por el apoyo recibido en el seminario de titulación; sino porque fue parte importante en la culminación de este proyecto, por compartir sus conocimientos, por tener paciencia y siempre mostrar el interés. Le admiro mucho y Agradezco que haya sido mi tutora.

Familia, amigas, y personas especiales en mi vida, no son nada más y nada menos que un solo conjunto: seres queridos que suponen benefactores de importancia inimaginable en mis circunstancias de humano. No podría sentirme más amena con la confianza puesta sobre mi persona, especialmente cuando he contado con su mejor apoyo desde que tengo memoria. Este nuevo logro es gran parte gracias a ustedes; he logrado concluir con éxito un proyecto que en un principio podría parecer tarea titánica e interminable. Quisiera dedicar mi tesina a ustedes, personas importantes en mi vida y que siempre me han brindado amor y bienestar.

Muchas gracias a aquellos seres que siempre guardo en mi alma.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO 1. LA LEUCOPLASIA ORAL	
1.1 Concepto de la leucoplasia oral.....	7
1.1.1 Antecedentes de la leucoplasia oral.....	7
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
1.3 ETIOLOGÍA	8
1.3.1 Tabaco.....	9
1.3.2 Infección por <i>Candida</i>	10
1.3.3 Papilomavirus.....	10
1.3.4 Otros factores.....	11
1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	12
1.4.1 Localización.....	12
1.4.2 Sintomatología.....	12
1.4.3 Tipos de leucoplasia oral.....	12
1.5 HISTOPATOLOGÍA	15
1.6 DIAGNÓSTICO	16
1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	18
1.7.1 Leucoedema.....	19
1.7.2 Leucoplasia vellosa.....	19
1.7.3 Liquen plano oral.....	20
1.7.4 Lesiones lequinoides orales (LLO).....	21
1.7.5 Lupus eritematoso.....	21
1.7.6 Nevus esponjoso blanco.....	21
1.8 MALIGNIZACIÓN	22
1.9 TRATAMIENTO	22
1.9.1 Modificación de hábitos del paciente.....	23
1.9.2 Tratamiento médico.....	23

1.9.3 Tratamiento tópico.....	23
1.9.4 Tratamiento sistémico.....	24
1.9.5 Tratamiento quirúrgico.....	24
CAPÍTULO 2. MARCADORES MOLECULARES.....	25
2.1 CLASIFICACIÓN.....	27
2.2 DESCRIPCIÓN DE LOS MARCADORES MOLECULARES.....	29
2.2.1 Marcadores de crecimiento tumoral.....	29
2.2.2 Marcadores angiogénicos.....	31
2.2.3 Marcadores de superficie celular.....	32
2.2.4 Marcadores intracelulares.....	33
2.2.5 Marcadores de supresión tumoral y de respuesta antitumoral.....	33
2.2.6 Marcadores de invasión tumoral y potencial metastásico.....	36
2.2.7 Marcadores de queratinización anómala.....	37
2.2.8 Productos del ácido araquidónico.....	39
2.2.9 Enzimas.....	39
2.2.9.1 COX-2.....	40
2.2.9.2 Mecanismos de COX-2 relacionados con la carcinogénesis.....	43
2.2.9.3 Metabolismo xenobiótico.....	44
2.2.9.4 Apoptosis.....	45
2.2.9.5 Inflamación.....	45
2.2.9.6 Angiogénesis.....	45
2.3 TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES MOLECULARES CON POTENCIAL MALIGNO DE LA LEUCOPLASIA ORAL.....	46
2.3.1 TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR.....	47
2.3.1.1 Microarray.....	50
2.3.2 PCR.....	52
2.4 QUIMIOPREVENCIÓN.....	53
2.4.1 Terapias combinadas de inhibidores de COX-2/inhibidores de EGFR.....	55
2.4.2 Fármacos agonistas de PPAR-gamma: antiinflamatorios no esteroides.....	56
CONCLUSIONES.....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58



INTRODUCCIÓN

El cáncer oral es la neoplasia más frecuente de cabeza y cuello, con una incidencia mundial que excede los 300.000 casos anuales. Se trata de una neoplasia que causa una importante morbimortalidad, con una supervivencia a los 5 años menor del 50%. Entre las nuevas perspectivas para el control de este cáncer se incluye la detección precoz de la leucoplasia, considerada como la lesión premaligna oral más común de la cavidad oral, que aparece hasta en el 60% de los pacientes diagnosticados de carcinoma oral de células escamosas, y cuya presencia supone un marcador de aumento del riesgo de cáncer orofaríngeo.

El diagnóstico de las lesiones precancerosas empiezan con el examen clínico, pero el estudio histopatológico es el que proporciona la información de si existe displasia y cual es el grado de la misma. Este término orienta hacia el potencial o riesgo de malignización de la lesión en cuestión. Estudios estadísticos de aspectos moleculares sugieren que hacen falta entre 6 y 10 alteraciones genéticas, para que se produzca una transformación maligna de la mucosa oral. Existen diferentes tipos de marcadores celulares y tisulares, que, desde una perspectiva molecular, pueden proporcionar información adicional a la recopilada en el examen clínico y en el estudio histopatológico.

En este trabajo se abordarán los principales marcadores moleculares con potencial maligno en la leucoplasia oral y las diferentes técnicas de biología molecular para la detección precoz del cáncer oral.



CAPÍTULO 1. LA LEUCOPLASIA ORAL

1.1 Concepto de la leucoplasia oral

1.1.1 Antecedentes de la leucoplasia oral

El término leucoplasia fue utilizado por primera vez por E. Schwimmer a finales del siglo XIX, y procede de las palabras griegas “leuco” que significa blanco y “plakos” que significa placa.¹

En 1978, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pretendió consensuar la terminología utilizada hasta el momento, y la definió como << lesión predominantemente blanquecina localizada en la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definida ni desde el punto de vista clínico ni histológico>> (fig. 1).



Fig.1 leucoplasia oral.²

La leucoplasia oral fue definida como lesión precancerosa, en Uppsala (1994) por un grupo de expertos en patología oral, como una lesión predominante



blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión, ni clínica e histopatológicamente, con tendencia a la transformación maligna y sin predilección de sexo y raza.³⁻⁴

El hecho de que algunos carcinomas escamosos aparezcan junto a lesiones leucoplásicas y que leucoplasias orales hayan sufrido con el paso del tiempo una transformación hacia lesiones cancerosas, es razón suficiente para considerar a la leucoplasia oral como una lesión premaligna.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia oscila entre el 1%-5% dependiendo del país, del tipo de población y del tipo de hábito tabáquico. La importancia de estas lesiones radica en su capacidad de transformación en un CE, porcentaje que oscila entre un 3% y un 17,5%. Entre un 16 y un 62% de los CE se ha asociado a la presencia de leucoplasia oral en el momento del diagnóstico, por lo que se trata de una entidad estrechamente asociada al cáncer de cabeza y cuello.

En los países desarrollados la leucoplasia parece afectar a individuos entre la cuarta y séptima década de la vida. En países en desarrollo, la aparición de este tipo de lesiones se adelanta entre el 5-10 años.⁵

1.3 ETIOLOGÍA

Los factores etiológicos relacionados con la aparición de las leucoplasias coinciden en líneas generales con los implicados en la génesis del precáncer y cáncer oral. No obstante, en un porcentaje importante de los casos no es posible identificar ninguno de ellos, siendo consideradas como leucoplasias idiopáticas.



1.3.1 Tabaco

El tabaco es un potente carcinógeno reconocido como factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinomas de cabeza y cuello, junto al etilismo crónico. Por ello, ante un paciente con leucoplasia oral y hábito tabáquico hay que diferenciar entre la denominada estomatitis nicotínica (fig. 2) o <<paladar del fumador>>, y la verdadera leucoplasia.⁶

Parece, además, que en fumadores, la leucoplasia suele encontrarse en suelo de boca (fig. 3), mientras que en no fumadores la localización más frecuente suelen ser los bordes laterales de la lengua (fig. 4).



Fig. 2 estomatitis nicotínica.⁷



Fig. 3 y 4 leucoplasia en los bordes laterales de la lengua y leucoplasia en piso de boca.^{8 y 9}



1.3.2 Infección Por *Candida*

La asociación entre la infección por *Candida* y el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia se originó cuando se relacionó *Candida* con la leucoplasia no homogénea y con la presencia de displasia epitelial.

Entre un 7% y un 50% de las lesiones leucoplásicas están infectadas por *Candida*, especialmente *Candida albicans*. Así, alrededor de un 10% de las leucoplasias orales cumplen los criterios clínicos e histológicos descritos por Cawson y Lehner para la leucoplasia candidiásica (fig. 5). El potencial de malignización de la leucoplasia candidiásica, puede ser explicado en parte por la capacidad que tiene las especies de candidas para catalizar la formación de nitrosaminas carcinogénicas (Krogh et al, 1987^{a, b}).¹⁰



Fig. 5 Candidiasis oral.¹¹

1.3.3 Papilomavirus

La posible implicación de VPH en la etiología y en el potencial de transformación maligna de las lesiones orales premalignas ha sido estudiada extensamente. Los VPH de alto riesgo están más frecuentemente asociados



con el CE que los de bajo riesgo, por ello se concluye que la infección por VPH16 supone un factor de riesgo para la malignización de la leucoplasia independiente de los efectos nocivos del tabaco y el alcohol sobre la mucosa oral (fig. 6).¹²



Fig. 6 Papiloma humano oral.

1.3.4 Otros Factores

Ciertos estados generales se han relacionado con una mayor prevalencia de leucoplasias. En este sentido, diversas situaciones sistémicas en las que se produce atrofia de la mucosa oral, como las deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico, la anemia sideropénica y otras carencias nutricionales, determinarían una mayor susceptibilidad a los factores etiológicos locales.

Se han descrito la aparición de la leucoplasias en zonas próximas a prótesis metálicas debido a las corrientes electrogalvánicas que se ocasionan. Por último, se han asociado las leucoplasias idiopáticas con algunas enfermedades sistémicas, como la sífilis y ciertas anemias sideropénicas (síndrome de Plummer- Vinson).¹⁰



1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1.4.1 Localización

La localización más frecuente de la leucoplasia es la mucosa retrocomisural y luego la mucosa yugal. Otras localizaciones frecuentes son el paladar duro, los rebordes alveolares, sobre todo en la zona retromolar, la lengua y el labio. Se han considerado como zonas de alto riesgo al piso de boca, la cara ventrolateral de lengua y el paladar blando, al ser las áreas de mayor incidencia para el COCE y con una mayor exposición a los agentes carcinogénicos.¹³

1.4.2 Sintomatología

La sintomatología suele ser anodida; a lo sumo existen escozor, sensación de tirantez o rugosidad en la zona; sin embargo, y debido a la escasa sintomatología, es frecuente que el paciente acuda a la consulta cuando su lesión ya lleva cierto tiempo de evolución¹³.

1.4.3 Tipos de Leucoplasia Oral

En la actualidad se consideran dos formas clínicas: las leucoplasias homogéneas y las leucoplasias no homogéneas.

Las leucoplasias homogéneas son definidas como lesiones predominantemente blancas, uniformes, de apariencia delgada y de superficie lisa y suave, y a veces cuarteada, arrugada u ondulada (fig. 7). Generalmente sin infección por candidas y asintomáticas, por lo que suelen descubrirse de forma casual durante una exploración rutinaria.

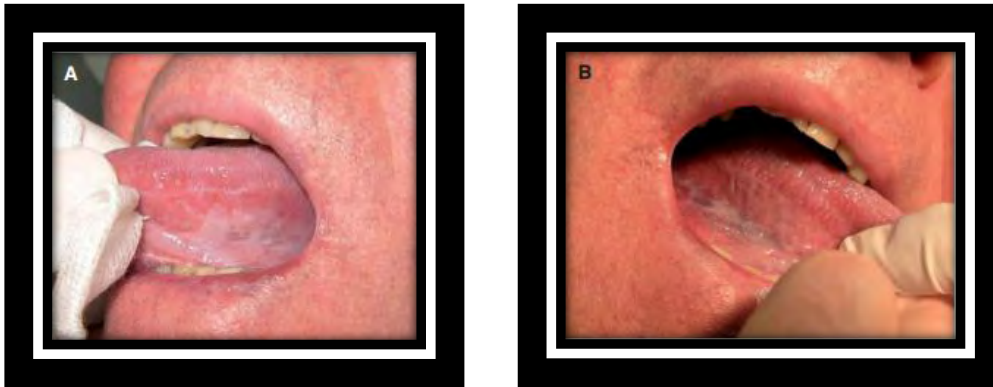


Fig. 7 A y B. Leucoplasia homogénea.¹⁴

Las leucoplasias no homogéneas forman una superficie irregular. Ocasionalmente son sintomáticas y provocan ardor. Dentro de éstas se incluyen la eritroleucoplasia, la leucoplasia nodular y la leucoplasia exofítica.

La eritroleucoplasia es una lesión blanca en la que alternan zonas rojas (fig. 8). La leucoplasia nodular es una lesión blanca con gránulos o nódulos ligeramente elevados, redondeados, blanquecinos y/o rojizos (fig. 9). Estos dos tipos se corresponden con la forma clínica descrita por Pindborg como leucoplasia moteada, asociándose con una gran frecuencia a una infección por *Candida*.¹⁰

La leucoplasia no homogénea exofítica, se caracteriza por aparecer como una lesión blanca con proyecciones irregulares filiformes (fig. 10).

La leucoplasia verrucosa proliferativa, descrita por Hansen es un tipo muy agresivo de lesión no homogénea, multifocal o difusa y que de forma casi constante evoluciona desarrollando un COCE¹⁰.



Fig. 8 Eritoleucoplasia.¹⁵

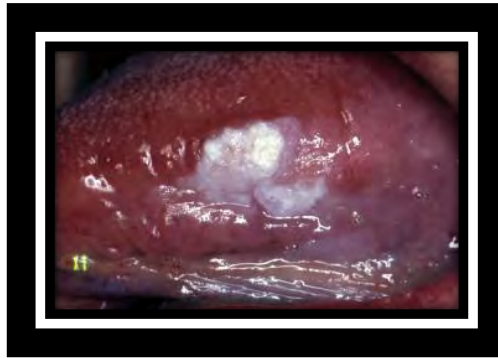


Fig. 9 Leucoplasia nodular.¹⁶

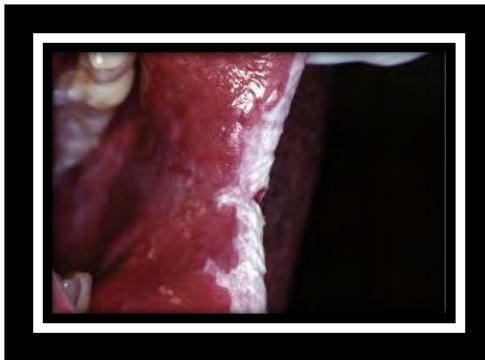


Fig. 10 Leucoplasia no homogénea exoftica.¹⁷

La LO puede presentar un patrón histopatológico variable, desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia del epitelio.

Atendiendo a la presencia de displasia como dato fundamental, clásicamente se ha distinguido dos tipos de leucoplasia: las displásicas y las no displásicas. Las LO con displasia suelen corresponderse con las formas



clínicas no homogéneas y pueden estar sobreinfectadas por *candida albicans*. En las leucoplasias sin displasia el infiltrado inflamatorio del corion suele ser escaso o está ausente.¹⁸

1.5 HISTOPATOLOGÍA

La leucoplasia puede presentar, desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial, hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial (fig. 11 A,B y C), clásicamente se han distinguido dos tipos de leucoplasia: las displásicas y las no displásicas; la leucoplasia con displasia corresponde con formas clínicas no homogéneas y pueden estar sobreinfectadas por *Candida albicans*. En la leucoplasia sin displasia el infiltrado inflamatorio del corion suele ser escaso o está ausente.¹⁹ Su presencia, que varía entre menos del 1% y el 30%, es globalmente aceptada como una de los factores predictores de malignidad. Así, los pacientes que presentan leucoplasia oral con cambios displásicos desarrollan un CE hasta en un 36% de los casos. Con ello se concluye que la presencia de displasia histológica, independientemente de la gradación histológica, es considerada un importante factor predictor de la transformación neoplásica de la leucoplasia⁵ (fig. 12 A,B y C).



Fig. 11 A. Leucoplasia homogénea. B. Hiperqueratosis paraqueratósica con acantosis (hematoxilina-eosina, x 40). C. Acantosis marcada en ausencia de cambios displásicos (hematoxilina-eosina, x100).²⁰

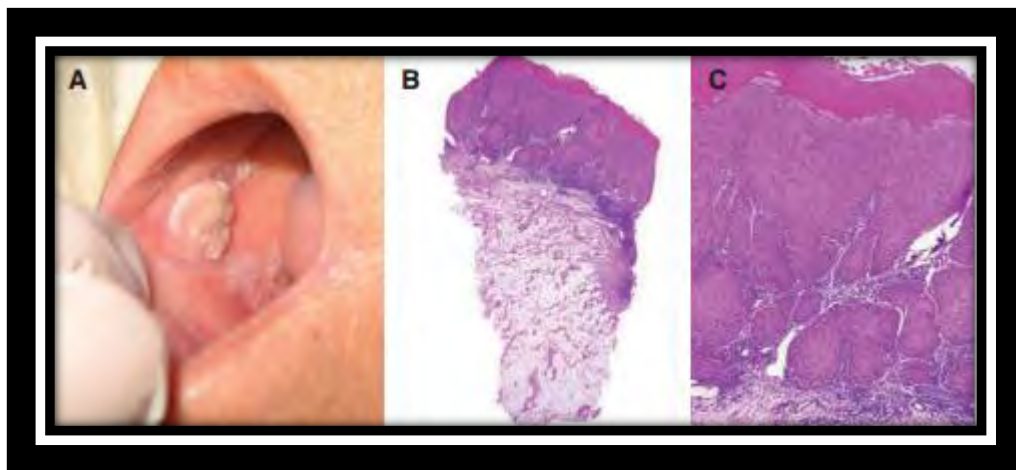


Fig. 12 A. Carcinoma de células escamosas sobre leucoplasia no homogénea. B. Proliferación celular maligna que invade la dermis papilar y reticular superficial (hematoxilina-eosina, x40). C. Infiltrado neoplásico de células escamosas con marcada atipia celular y desestructuración arquitectural (hematoxilina-eosina, x100).²

1.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico provisional se basa en el estudio clínico de la lesión. La palpación meticulosa de la lesión deberá descartar la presencia de induración o dolor a la compresión de los tejidos, lo que estaría más en consonancia con una lesión maligna.



Dentro de la valoración clínica es importante identificar los posibles factores causales, pudiendo catalogar la leucoplasia como idiopática, asociada al tabaco o relacionada con un agente traumático. En este último caso, si en un plazo de 2 a 4 semanas tras la eliminación del agente irritativo no desaparece la lesión se considerará el diagnóstico clínico de leucoplasia.

Finalmente, es preciso realizar un hemograma y una bioquímica sanguínea para detectar posibles estados sistémicos asociados, principalmente una anemia sideropénica. En algunos casos puede estar indicado el practicar una serología luética.

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo, tras la eliminación de los factores etiológicos, mediante el estudio histopatológico de las lesiones persistentes. Se realizará en todos los casos, incluso cuando se trate de leucoplasias homogéneas con todos los rasgos de benignidad. Su principal objetivo reside en excluir a otras entidades, fundamentalmente el carcinoma de células escamosas.²² Además de la confirmación del diagnóstico de leucoplasia es importante conocer si existen signos de displasia y el grado de la misma.

En el caso de lesiones pequeñas se recomienda una biopsia escisional, con eliminación completa de la lesión. Cuando se trata de lesiones extensas se realizará una biopsia incisional, incluyendo en la toma el margen lesional y algo del tejido normal adyacente. Deben elegirse las zonas clínicamente sospechosas de malignización, como las áreas eritroplásicas, engrosadas o ulceradas. Si existe más de un área sospechosa, se tomarán varias muestras en la misma sesión. La tinción con azul de toluidin, que muestra apetencia por las áreas displásicas tiene una baja especificidad, pero puede ser útil como ayuda al elegir la zona a biopsiar (fig. 13).¹

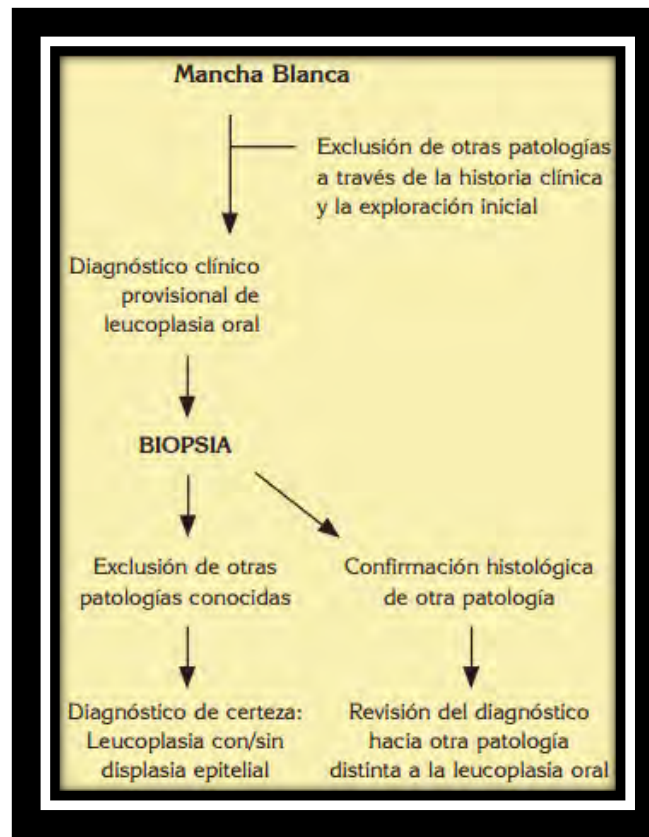


Fig. 13 Representación esquemática de los pasos a seguir en el diagnóstico de la leucoplasia oral.²³

1.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Principalmente debe de realizarse con el carcinoma de células escamosas. En el diagnóstico diferencial de la leucoplasia se incluyen aquellos cuadros que cursan con lesiones blancas de la mucosa oral de tipo queratósicas que no pueden ser desprendidas por raspado. Ya nos hemos referido a la queratosis friccional y a la candidiasis hiperplásicas crónica. De la misma forma, habría que considerar a los siguientes:

1.7.1 Leucoedema

Aparece como una película difusa, blanco-grisácea, de superficie arrugada, que se extiende por la mucosa bucal (fig. 14). A diferencia de la leucoplasia, que suele mostrar una coloración blanca más definida, el leucoedema se hace más visible o desaparece al tensar los tejidos.



Fig. 14 Leucoedema.²⁴

1.7.2 Leucoplasia vellosa

Se caracteriza por una lesión blanca de superficie arrugada, no desprendible por raspado, localizada preferentemente en el borde de la lengua de forma bilateral (fig. 15). Su diagnóstico requiere la demostración de la presencia del virus de Epstein-Barr en la lesión.²⁵



Fig. 15 Leucoplasia vellosa.²⁶

1.7.3 Liquen plano oral

Cuando se presenta como una placa blanca solitaria es bastante difícil de diferenciar de la leucoplasia. De todas formas, es frecuente que los bordes de la placa de LPO tengan unos límites difuminados e incluso aparezca, aunque sea de forma escasa, el típico patrón reticular (fig. 16 A y B).²⁵



Fig. 16 A y B Liquen plano erosivo que afecta de forma simétrica al dorso de la lengua y a la mucosa yugal.²⁷



1.7.4 Lesiones liquenoides orales (LLO)

Pueden aparecer en la encía, lengua o mucosa bucal, en la proximidad de distintas restauraciones metálicas, bien como una lesión queratósica en placa como una leucoplasia o bien simulando un liquen plano.

1.7.5 Lupus eritematoso

Las lesiones discoides orales son frecuentes en los individuos con lesiones cutáneas de lupus discoide y en los que padecen lupus eritematoso sistémico, pudiendo en ocasiones ser la primera manifestación de dichos cuadros. Algunas lesiones discoides orales pueden ser semejantes a la leucoplasia y al LPO, si bien suelen tener un mayor componente eritematoso y presentan una característica disposición radial de capilares en la periferia de la placa.²⁵

1.7.6 Nevus esponjoso blanco

Son lesiones blancas, de superficie arrugada, que afecta a varias mucosas. A nivel oral suele afectar a la mucosa bucal de forma simétrica. Son asintomáticas, no existiendo evidencia de una posible transformación maligna (fig. 17 A, B y C).²⁸

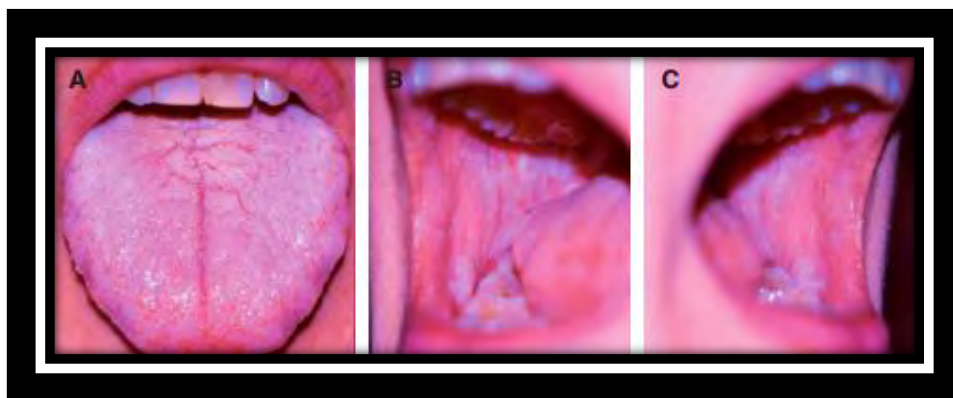


Fig. 17 A, B y C Nevus blanco esponjiforme.²⁹



1.8 MALIGNIZACIÓN

La leucoplasia oral esta considerada por la OMS como una lesion precancerosa, con dos circunstancias que ratifican esta apreciación. La primera es que en las proximidades de gran número de carcinomas epidermoides se han diagnosticado vestigios de leucoplasias. En segundo lugar, se ha podido observar que con el paso del tiempo algunas leucoplasias se han malignizado. Además, ambas entidades patológicas comparten cambios morfológicos y citológicos observados en carcinomas in situ, y comparten alteraciones cromosómicas, genómicas y moleculares detectadas en cánceres orales invasivos.³⁰

El rango de transformación maligna de la leucoplasia oral oscila según los estudios entre el 0, 13% y el 17,5%. Diferentes estudios en los que se ha realizado un seguimiento de pacientes con leucoplasia, han puesto de manifiesto que existen unos factores clínicos, histopatológicos y moleculares relacionados con un mayor riesgo de potencial de transformación maligna de una leucoplasia.

1.9 TRATAMIENTO

El tratamiento de la leucoplasia tiene tres niveles de actuación, que deben adecuarse en función de los hábitos del paciente, de las sobreinfecciones asociadas, del tipo clínico, de la localización y de las características histopatológicas de la lesión.



1.9.1 Modificación de hábitos del paciente

El primer paso consiste en actuar sobre los factores desencadenantes o asociados a la leucoplasia. Deben eliminarse los elementos que puedan ser el origen de microtraumatismos mecánicos relacionados con la lesión. Si el paciente es fumador y consumidor habitual de bebidas alcohólicas se le recomendará que abandone estos hábitos. Según la literatura, entre el 50-60% de las leucoplasias desencadenadas por fumar desaparecen a los 6-12 meses de abandonar el hábito tabáquico.

1.9.2 Tratamiento médico

Si existe sospecha de una infección por *Candida* se establecerá un tratamiento antimicótico tópico con nistatina o miconazol durante 15 días, hasta el día programado para la revisión del paciente y la práctica de la biopsia. Si se detecta la persistencia de *Candida* en el tejido biopsiado, se pautará fluconazol y otro derivado azólico por vía oral durante 15 días más. Tras el tratamiento antimicótico, algunas leucoplasias cambian de forma clínica, evolucionando favorablemente hacia una hiperqueratosis o disminuyendo su grado de displasia.³¹

1.9.3 Tratamiento tópico

Los principios activos más utilizados en aplicación tópica son el ácido retinoico y la bleomicina. El ácido retinoico debe aplicarse de 3-4 veces al día.³¹ También se ha ensayado la terapia citotóxica tópica, mediante la aplicación de pincelaciones con una solución de sulfato de bleomicina al 1% en dimetil-sulfóxido, durante 5 minutos diariamente hasta cumplir 2 semanas. Estaría indicado en leucoplasia multifocales o localizadas en zonas complejas para la cirugía.



1.9.4 Tratamiento sistémico

Muchos autores han utilizado la vitamina A por vía sistémica en grandes dosis. Actualmente se utilizan derivados más potentes y menos tóxicos, como el ácido 13 ci.s-retinoico (isotretinina) y el etretinato a dosis de 1- 1,5 mg/kg/día, repartiendo en tres tomas, durante 3-4 meses, lográndose en un porcentaje importante de los casos una reducción o desaparición de la lesión.

1.9.5 Tratamiento quirúrgico

La extirpación de la lesión puede ser llevada a cabo con cirugía convencional, criocirugía o con láser de dióxido de carbono. En lesiones con displasia estaría especialmente indicada la extirpación quirúrgica con bisturí convencional, ya que permite el análisis histológico posterior de la pieza quirúrgica y una valoración de los bordes de la resección. Con frecuencia requiere la reparación plástica de la zona tratada con colgajos o injertos. La vaporización de la lesión con láser de CO2 generalmente se reserva para leucoplasia extensas sin displasias.⁵



CAPÍTULO 2. MARCADORES MOLECULARES

El diagnóstico de las lesiones precancerosas empieza con el examen clínico, pero el estudio histopatológico es el que proporciona la información de si existe displasia (que hace referencia a diversas alteraciones del normal desarrollo y maduración de un tejido, en particular epitelial) y cuál es el grado de la misma. Este término orienta hacia el potencial o riesgo de malignización de la lesión en cuestión.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios acerca de la aplicación de marcadores de biología molecular para la determinación del riesgo de cáncer. Existen dos formas básicas por las que se ha estudiado este hecho en el pasado. En algunos estudios transversales se han intentado comparar la presencia y distribución de estos marcadores en lesiones precancerosas y en lesiones de carcinoma in situ. La otra forma en que esto ha sido estudiado en el pasado ha sido a través de estudios retrospectivos, en los que se ha comparado los marcadores moleculares de lesiones que posteriormente dieron lugar a lesiones malignas con los de lesiones que permanecieron en el tiempo sin malignizar.³²

Un mejor conocimiento de la biología molecular y del proceso de desarrollo de cáncer es la única vía para optimizar nuestras posibilidades de predecir el potencial oncogénico de la leucoplasia. Recientemente, mediante estudios de biología molecular, se ha descrito que un porcentaje variable de leucoplasias orales presenta alteraciones moleculares en común con el CE oral, con potencial oncogénico independiente de la atipia histológica. De hecho, la aparición de estas alteraciones citogenéticas se ha descrito en leucoplasias sin atipia celular.



✧ Pérdida de heterocigosidad o inestabilidad de microsatélites:

La pérdida de heterocigosidad en una célula representa la pérdida de la función normal de un alelo de un gen cuyo alelo homólogo estaba previamente inactivado.

El desarrollo de este fenómeno en regiones cromosómicas que contienen genes supresores tumorales podría estar relacionado con el proceso de malignización. La presencia de PDH en la leucoplasia oral y su posible valor predictivo han sido recientemente revisados por Zhang y Rosin, que establecen que las lesiones con PDH limitada a los cromosomas 3p y/o 9p formarían parte del grupo de leucoplasias de riesgo intermedio, con un incremento de riesgo de malignización de 3,8 veces, mientras que aquellas lesiones que asocian la PDH de los cromosomas 3p y/o 9p con la pérdida de uno o más de los siguientes cromosomas: 4q, 8p, 11q, 13q y 17p, serían consideradas como leucoplasias de alto riesgo, con un riesgo hasta 33 veces superior de progresión a cáncer. Por último, se considerarían leucoplasias de bajo riesgo aquellas que no presentan ninguna PDH de las mencionadas.

✧ Aneuploidia:

En el caso de las neoplasias, las células diploides genéticamente estables son sustituidas por células aneuploides inestables. Los estudios realizados por Sudbø et al, se focalizaron en la medida del estado de ploidía en las leucoplasias orales con displasia histológica. En este trabajo se comprobó que la aneuploidia en la leucoplasia displásica era un marcador pronóstico de progresión a carcinoma, con independencia de la resección con bordes histológicamente libres de enfermedad.⁵



2.1 CLASIFICACIÓN

Existen diferentes tipos de marcadores moleculares y tisulares, que, desde una perspectiva molecular, puede proporcionar información adicional a la recopilada en el examen clínico y estudio histopatológico, ya que presentan alteraciones en su expresión o actividad en condiciones neoplásicas. Los más conocidos se describen en la siguiente tabla:

Marcadores de crecimiento tumoral.	<ul style="list-style-type: none">• Ciclinas (A, B, D y E).• Antígeno de proliferación celular nuclear.• P120, Ki-67/MIB.• AgNOR• Skp2 (S-phase kinase-interacting protein 2).• Bcl2/BAG1.• HSP27 y 70 (Heat shock proteins).• TELOMERASA
Marcadores angiogénicos.	<ul style="list-style-type: none">• VEGF/VEGF-R (FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR/RECEPTOR).• NOS2 (ÓXIDO NÍTRICO TIPO SINTASA II).• PD-ECGF (FACTOR DERIVADO DE LAS PLAQUETAS, CÉLULAS ENDOTELIALES Y FACTOR DE CRECIMIENTO).• FGF (FACTOR DE



	CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO).
Marcadores de superficie celular.	<ul style="list-style-type: none">• CARBOHIDRATOS.• ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA).• ANTÍGENO CD57.
Marcadores intracelulares.	<ul style="list-style-type: none">• Citoqueratinas.
Marcadores de supresión tumoral y de respuesta antitumoral.	<ul style="list-style-type: none">• PROTEÍNA DEL RETINOBLASTOMA (<i>pRb</i>).• INHIBIDORES DE LA CICLINA DEPENDIENTE DE LA QUINASA.• P53.• BAX.• Fas/FasL• CÉLULAS DENDRÍTICAS (DC)• CADENAS ZETA.
Marcadores de invasión tumoral y potencial metastásico.	<ul style="list-style-type: none">• MMPs (Matrix-Metallo-Proteases).• CATEPSINAS.• INTEGRINAS.• CADERINAS I CATENINAS.• DESMOPLAQUINA/PLACOGLOBINA.• Ets-1



Marcadores de queratinización anómala.	<ul style="list-style-type: none">• FILAGRINAS.• INVOLUCRINA.• PROTEÍNAS DESMOSOMALES.• ANTÍGENO DE LA SUSTANCIA INTERCELULAR.• ANÁLISIS NUCLEAR.
Productos del ácido araquidónico.	
Enzimas.	

2.2 DESCRIPCIÓN DE MARCADORES MOLECULARES

2.2.1 Marcadores de crecimiento tumoral

- ✦ CICLINAS (CICLINA A, B₁, D₁, E): Son esenciales en el control del ciclo celular. Su activación avanza el inicio del ciclo celular e incrementa la replicación. Una elevada expresión de cdk₂ es un factor crítico en la progresión del cáncer y se puede utilizar como marcador predictivo en el pronóstico del mismo. La proteína ciclina D₁ tiene un papel importante en las fases más tardías del proceso de malignización. La CD₁ se encuentra sobreexpresada en un 39,62% de los carcinomas de células escamosas orales y faríngeos.³³
- ✦ ANTÍGENOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR NUCLEAR: Son proteínas nucleares asociadas con la ADN-polimerasa. Aparecen en la fase final de G₁ y en la fase S. También se considera que forman parte del complejo ciclina D-cdk, donde participan en las fases del ciclo celular. Son indicativos de proliferación celular.³³
- ✦ P120: Es un nuevo componente en la familia de las cateninas. Se trata de una proteína asociada a la proliferación nuclear en estadios



precoces de la fase S. Se localiza junto al centrómero del brazo largo del cromosoma 11. Las alteraciones del complejo E-caderina-p120 pueden jugar un papel importante en la progresión tumoral. Una pérdida de expresión de este complejo indica que la neoplasia se encuentra en situación de progresión.³³

- ✧ Ki-67/MIB: Son anticuerpos monoclonales. Los dos marcadores aumentan cuando hay proliferación tisular. Los niveles de Ki-67 tienen una estrecha relación con el grado histológico del carcinoma de células escamosas oral.
- ✧ AgNOR (Argyrophilic nucleolar organizer-region associated proteins): Las proteínas AgNOR se han definido como anillos de ADN nuclear que codifican para el ADN ribosomal. Son argirofílicas y constituyen un indicador de proliferación nuclear. La cuantificación y distribución de las AgNOR son parámetros subjetivos y no diagnósticos de lesiones específicas, pero son útiles como complemento al estudio histopatológico, para conocer el grado de alteraciones celulares y nucleares existentes. Es el único marcador de este grupo que tiene una importante asociación con el pronóstico y podría ser indicativo del grado de malignidad.
- ✧ Skp2 (S-phase kinase-interacting protein 2): Una alta expresión está ligada a una disminución del p27 y se ha relacionado con un mal pronóstico.
- ✧ Bcl2/BAG1: La proteína antiapoptótica Bcl2 se encuentra en la membrana mitocondrial. Es regulada por la proteína p53. Forma parte del sistema de regulación que controla el ciclo celular y la inducción de la apoptosis. Altas concentraciones de Bcl2 pueden prevenir la inducción de varias formas de apoptosis, dando lugar al desarrollo de carcinomas, favoreciendo la aparición de mutaciones y progresión tumoral. La función de la BAG1 es inversa a la de Bcl2.



- ✘ HSP27 y 70 (Heat shock proteins): Parecen estar asociadas con mutaciones del gen p53. La proteína HSP27 se encuentra en mucosa normal y en pequeños tumores. Se detectan niveles elevados de HSP70 en los carcinomas de células escamosas orales. Ambas interactúan con Bcl2, dando soporte al efecto de proliferación.³³
- ✘ TELOMERASA: Se trata de una estructura proteica del ADN, situada en el extremo de los cromosomas eucariotas. La actividad telomérica es esencial para controlar el potencial indefinido de la división y de la inmortalidad de las células eucariotas. Esta actividad, que en las células somáticas normales no se detecta, puede valorarse en los tejidos biopsiados. Como en otros tumores, esta actividad se utiliza como marcador, en el diagnóstico de lesiones preneoplásicas o neoplásicas de la mucosa oral, ya que entre el 80-90% de los tumores tienen un elevado nivel de expresión telomérica, en particular de la subunidad hTERT (actividad catalítica). La detección, sobre todo de la subunidad hTERT, puede ser útil como marcador de diagnóstico adicional, especialmente en la detección precoz del carcinoma de células escamosas.³³

2.2.2 Marcadores angiogénicos

La angiogénesis provee el aporte nutricional en el crecimiento y metástasis de los tumores sólidos. Algunos factores de crecimiento como las citocinas inflamatorias y angiogeninas³² son conocidas como promotoras de la angiogénesis tumoral; las más estudiadas son:

- ✘ VEGF/VEGF-R (FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR/RECEPTOR): es una citocina con múltiples funciones que



controla la angiogénesis y también actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales, realizando la expresión de bc12, Bc12 y VEGF; estas regulan la expresión de la citoquina proangiogénica interleuquina 8 (IL8).

- ✧ NOS2 (ÓXIDO NÍTRICO TIPO SINTASA II): se considera el responsable de la angiogénesis en los cánceres y también en la metástasis tumoral a distancia; la enzima NOS2 se ha encontrado en las metástasis linfáticas.
- ✧ PD-ECGF (FACTOR DERIVADO DE LAS PLAQUETAS, CÉLULAS ENDOTELIALES Y FACTOR DE CRECIMIENTO): es una citocina angiogénica que deriva de las plaquetas. Se han encontrado en la microvascularización del carcinoma escamocelular.
- ✧ FGF (FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO): son una familia de polipéptidos que regulan la proliferación y diferenciación celular. El FGF-1 no está directamente relacionado con el proceso de proliferación celular en el carcinoma escamocelular, aunque una menor concentración de él en la carcinogénesis puede influir en una mala diferenciación.³²

2.2.3 Marcadores de superficie celular

Entre los que se encuentran:

- ✧ CARBOHIDRATOS: el incremento de la mucina en la superficie celular se relaciona con un aumento en el grado de la displasia. Durante el desarrollo tumoral maligno, la síntesis de estos carbohidratos se altera por la expresión aberrante de las glucosiltransferasas. Algunos patrones de expresión aberrante aparecen en lesiones premalignas sin displasia epitelial, lo que



sugiere que los cambios de antígeno de histocompatibilidad sanguíneo aparecen en etapas precoces del desarrollo tumoral.

- ✦ ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD (HLA): las moléculas que forman el complejo de inmunohistocompatibilidad clase 1 tiene un papel muy importante en la inmunidad.
- ✦ ANTÍGENO CD57: se encuentra en la membrana de las células linfoides y nerviosas; en la LO con displasia moderada o severa existe un aumento del porcentaje de linfocitos CD57, respecto a los tejidos normales.³

2.2.4 Marcadores intracelulares

Como las citoqueratinas, las cuales son estructuras proteínicas de las células epiteliales como los queratinocitos, existen 19 citoqueratinas que se dividen en dos subtipos. Los cambios en la expresión de estas proteínas no se pueden considerar predictores del desarrollo de displasia, pero se encuentran en íntima relación con el desarrollo del cáncer cuando estas proteínas desaparecen. Se ha demostrado que la expresión de CK19 y CK8 en la capa de células suprabasales de la mucosa oral puede utilizarse como marcador de diagnóstico de lesiones precancerosas orales y la expresión de CK19 se ha localizado en las fases iniciales de la carcinogénesis.³⁴

2.2.5 Marcadores de supresión tumoral y de respuesta antitumoral

- ✦ PROTEÍNA DEL RETINOBLASTOMA (*pRb*): Es un factor clave del punto de comprobación de G₁; por tanto es la llave del punto R. Koontongkaew y cols. Han encontrado una sobreexpresión de esta proteína en un 58,49% de los carcinomas orales estudiados. La desregulación de la pRb da lugar a aberraciones de distintas proteínas



celulares, como la CD₁ y la CDK₄; este mecanismo es necesario para el desarrollo del cáncer oral y faríngeo.³³

✧ INHIBIDORES DE LA CICLINA DEPENDIENTE DE LA QUINASA:

Hay 2 familias de CDKIs: la familia de p21 y la familia de INK4. La p21 es el gen inhibidor universal de las CDKs; se localiza en el cromosoma 6. En condiciones normales forma un complejo con las ciclinas. Hay una asociación entre la expresión de p21 y el grado de diferenciación tumoral. Es muy posible que la sobreexpresión de p21 sea causada por mecanismos de transactivación p53-independiente.

✧ P53: El p53 es una fosfoproteína de 53 kDA, formada por 393 aminoácidos, descubierta en 1970. Tiene un papel importante en el control del ciclo celular, actuando como factor de transcripción, de la estabilidad genómica, de la diferenciación celular y de la apoptosis. Las aberraciones del gen p53 son las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer oral. La detección de esta proteína suele indicar la ineficacia de los mecanismos estabilizadores, es decir, hay una pérdida de la función proapoptótica, lo que da lugar a un crecimiento continuo tumoral. Este gen no se detecta en el estudio inmunohistoquímico de las células normales. La detección de p53 en áreas adyacentes preinvasivas de carcinoma escamoso y de lesiones displásicas sugiere que puede constituir un avance en la historia natural del cáncer oral. En diferentes estudios se ha demostrado, que la expresión de la proteína p53 en biopsias donde existen displasias orales y carcinomas *in situ* es precedida por cambios histológicos malignos en meses o semanas. Pero no es posible concluir que se trate de un biomarcador intermedio de riesgo, ya que su mutación es relativamente tardía en el proceso carcinogénico, aun cuando, para Bautista y Santiago, la inmunolocalización de la p53 aparece en estadios muy precoces del carcinoma de células escamosas. En todo caso, la mutación de la p53 o su sobreexpresión no son suficientes,



para que se desarrolle el carcinoma oral. Esta alteración se encuentra en una proporción que varía entre el 11 y el 80% de los carcinomas aerodigestivos. En un estudio realizado por Schildt y cols. recientemente, se ha encontrado que en un 63% de los carcinomas orales se sobreexpresa la p53 y en un 36% hay mutaciones de la p53. Las alteraciones de expresión de la p53 en las lesiones premalignas se asocian a un aumento de la polisomía cromosómica (Fig. 18).³³

- ✦ BAX: Cofactor de p53 que actúa en la inducción de la apoptosis. Es inducido por la p53. Bajos niveles de Bax se han relacionado con mal pronóstico del carcinoma de células escamosas.
- ✦ Fas/FasL: Son mediadores de la apoptosis y pertenecen a la familia de TNF-R. FasL se ha encontrado sobreexpresada en carcinoma de células escamosas. Si no se encuentran receptores de Fas, ello indica que hay una mala diferenciación tumoral.
- ✦ CÉLULAS DENDRÍTICAS (DC): Pueden generar una respuesta antitumoral importante. Una sobreexpresión de ellas indica buen pronóstico.
- ✦ CADENAS ZETA: Se han identificado recientemente como parte de receptor de células T, que participan en la defensa tumoral. La carencia de expresión de las cadenas zeta en tumores se ha asociado a menor supervivencia.

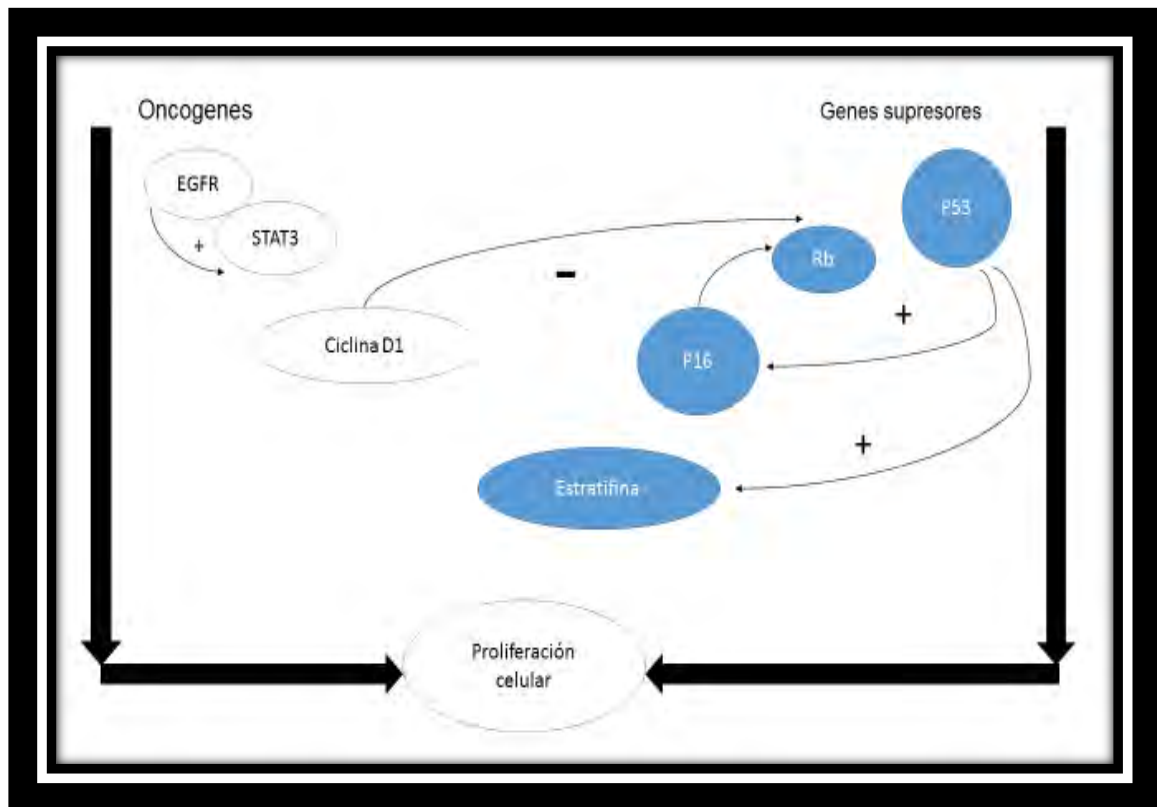


FIG. 18 Interrelación entre los distintos genes implicados en la tumorigénesis de cánceres de cabeza y cuello.³³

2.2.6 Marcadores de invasión tumoral y potencial metastásico

- ✦ MMPs (Matrix-Metallo-Proteases): Son metaloenzimas de zinc. Su expresión se ha puesto de manifiesto en el carcinoma de células escamosas oral y se relaciona con el estadio del tumor.
- ✦ CATEPSINAS: Estas proteasas lisosomales realzan el efecto de la invasión tumoral y sus metástasis.
- ✦ INTEGRINAS: Son una familia de receptores de superficie celular. Estos receptores transmembrana están compuestos por 2 subunidades: alfa y beta. La expresión de la integrina avb6 es inducida durante la génesis del tumor y la reparación epitelial. Existen diversos estudios que demuestran que la integrina $\alpha_v\beta_6$ se expresa en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. En el estudio



realizado por Hamidi y cols., el 41% de las leucoplasias expresaban la integrina $\alpha_v\beta_6$, que podía estar asociada a procesos de reparación epitelial, inflamación o transformación maligna. La expresión de esta integrina parece ser necesaria, pero no suficiente para que se produzca dicha transformación.

- ✘ CADERINAS I CATENINAS: Su función principal es el mantenimiento de la polaridad y la arquitectura tisular. La expresión de estas moléculas es inversamente proporcional a la diferenciación tumoral.
- ✘ DESMOPLAQUINA/PLACOGLOBINA: Una baja expresión de estas moléculas se ha relacionado con metástasis a distancia.
- ✘ Ets-1: Protooncogén que actúa como un factor de transcripción. Se ha relacionado con el estadio tumoral y las metástasis linfáticas.³³

2.2.7 Marcadores de queratinización anómala

- ✘ FILAGRINAS: Son proteínas ricas en histidina, que se encuentran en las capas granular y córnea del epitelio normal. Son responsables de la agregación de queratina entre los filamentos, en los estadios finales de la diferenciación de los queratinocitos. En las leucoplasias orales las filagrinas aparecen en el estrato córneo y en los carcinomas orales forman perlas de queratina. Se supone que su expresión es independiente del grado de atipia histológica.
- ✘ INVOLUCRINA: Es un producto de diferenciación de los queratinocitos y se piensa que su expresión es independiente de la agresividad tumoral o de la atipia histológica.³³
- ✘ PROTEÍNAS DESMOSOMALES: Constituyen un complejo. En un estudio realizado sobre la glicoproteína desmosomal 1 se observó que su expresión estaba muy reducida en tumores primarios poco diferenciados y cuando existían metástasis en ganglios linfáticos cervicales.



- ✧ **ANTÍGENO DE LA SUSTANCIA INTERCELULAR:** Se encuentra parcial o totalmente ausente en el 92 % de las leucoplasias orales con displasia y en un 26 % de las leucoplasias sin displasia. La pérdida de expresión de este antígeno se observa en el 95 % de los carcinomas orales.
- ✧ **ANÁLISIS NUCLEAR:** El trabajo de Sudbo y cols, expone que se ha producido un avance importante en la valoración del riesgo de cáncer oral en pacientes que tienen leucoplasias, mediante el análisis del ADN. Por tanto, el ADN es un potente predictor de riesgo de la transformación maligna de una lesión. Una de las técnicas más sensibles en el estudio de los cambios clonales en tumores y lesiones premalignas es el análisis basado en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La ventaja de este procedimiento es que precisa una cantidad mínima de ADN. Este análisis puede realizarse con células exfoliadas por raspado de las superficies sospechosas, pudiéndose obtener mucha información mediante una técnica no invasiva. En el análisis nuclear se valoran diferentes parámetros:

1) Estado ploide del ADN (de apareamiento cromosómico), que refleja el riesgo de cáncer oral:

- Anaploide: RIESGO ALTO.
- Tetraploide: RIESGO INTERMEDIO.
- Diploide: RIESGO BAJO.

A modo de orientación, el 32% de las leucoplasias orales y el 45% de los carcinomas de células escamosas tienen núcleos anaploides. Un 29% de núcleos anaploides se encuentran en leucoplasias sin displasia, un 22% en leucoplasias con displasia leve y un 67% en leucoplasias con displasia grave.³³ Por tanto, se puede decir que la información molecular permite



redefinir la valoración del riesgo de cáncer oral y sirve de guía de tratamiento frente a lesiones como la leucoplasia. Es decir, que las leucoplasias orales anaploides requieren tratamientos más agresivos, para prevenir su evolución hacia la malignidad.

2) Polisomía cromosómica: Es un determinante de inestabilidad genética. Para Kim y cols, en las áreas catalogadas de alto riesgo de malignización existe gran polisomía cromosómica, en comparación con áreas de bajo riesgo. Estas polisomías son mucho más numerosas en epitelios displásicos que en epitelios hiperplásicos.³²

2.2.8 Productos del ácido araquidónico

Los metabolitos de la lipooxigenasa, incluyendo la prostaglandina E₂, el ácido hidroxieicosatetraenoico y el leucotrieno B₄, se encuentran incrementados en el carcinoma escamoso oral. Sin embargo, no se ha profundizado en el estudio del papel que desempeñan en la potencialidad de malignización.³²

2.2.9 Enzimas

La glutatión S-transferasa (GST_S) es una isoenzima que actúa en la segunda fase del metabolismo celular. Pertenece a una compleja familia de proteínas multifuncionales. Desarrolla un papel importante de protección celular frente a agentes citotóxicos y carcinogénicos. Existen 3 tipos de GST: α , β y π . En diversos trabajos se ha demostrado que existe una sobreexpresión de GST-¹ en los tejidos humanos con cáncer, en lesiones orales premalignas y durante la carcinogénesis oral experimental. Por tanto, puede emplearse como marcador tumoral de lesiones epiteliales premalignas orales. Se ha observado que la displasia epitelial y la GST- π están relacionadas con una disfunción inmunológica local.

2.2.9.1 COX-2

La COX es una enzima que limita la tasa de producción de prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TxB) a partir de ácido araquidónico libre. El precursor de PGs es el ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos. El primer paso en la síntesis de PGs es la hidrólisis de fosfolípidos para producir araquidonato libre, una reacción catalizada por la fosfolipasa A₂. El oxígeno molecular es añadido al ácido araquidónico en una reacción catalizada por la actividad ciclooxigenasa de COX (fig.19 A y B). Esta reacción produce un producto inestable, PGG₂, que es convertido rápidamente a PGH₂ por la actividad peroxidasa de COX. PGH₂ es el precursor común para todos los prostanoides (p.ej. prostaglandinas y tromboxanos), en reacciones catalizadas por sintasas específicas y diferentes. La enzima es bifuncional y se presenta en dos formas distintas: la enzima COX-1 que se expresa constitutivamente y está presente en la mayoría de las células y tejidos, y la isoenzima COX-2 que es inducible y se expresa en respuesta a citoquinas, factores de crecimiento, oncogenes, estímulos y carcinógenos del tabaco.³



Fig.19 A Mecanismos celulares de oxidación del ácido araquidónico (AA) y sus productos. El AA puede ser oxidado en las células por diferentes rutas dando lugar a diferentes grupos de compuestos. De entre todos ellos, los más conocidos y los que poseen actividades biológicas más importantes son los prostanoides, los productos de la ciclooxigenasa y los leucotrienos, un producto de la 5- lipoxygenasa.

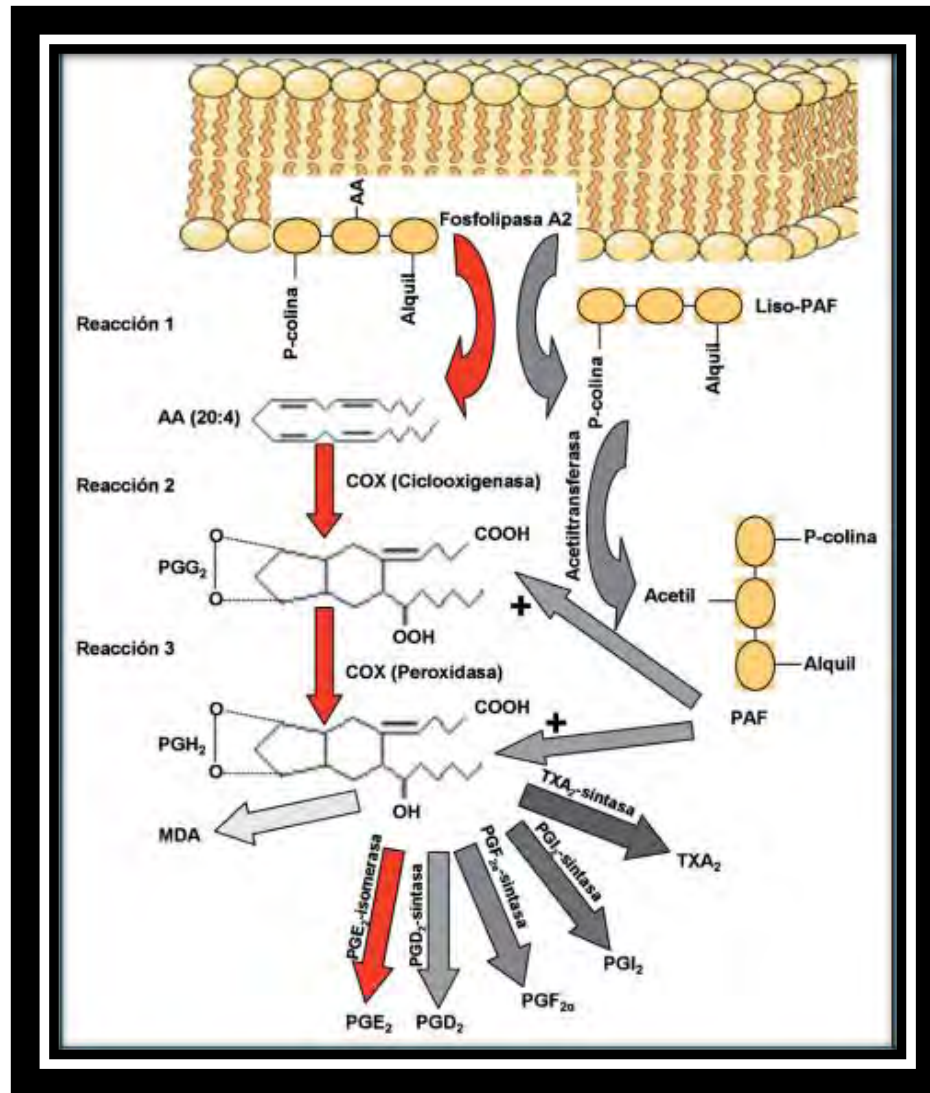


Fig.19 B Ruta enzimática de la ciclooxigenasa y sus productos finales. La síntesis de protanoides requiere tres enzimas, fosfolipasa, que libera el AA de los fosfolípidos de la membrana, la ciclooxigenasa, que realiza dos actividades: ciclooxigenación y peroxidación y finalmente las PG sintetasas o isomerasas que generan compuestos específicos. Los fosfolípidos pueden ser utilizados como precursores para la síntesis de PAF.³⁶

La enzima COX-1 está constitutivamente expresada en bajos niveles en la mayoría de los tejidos y sintetiza la prostaglandina pertinente para satisfacer las funciones fisiológicas normales. Por el contrario COX-2 no suele estar



presente en la mayoría de las células, pero una fuerte regulación le permite ser rápidamente expresada en respuesta a señales relacionadas con el crecimiento. Este rápido incremento en la expresión resulta en un aumento en la síntesis de prostaglandinas asociadas con la inflamación y carcinogénesis, existiendo evidencias tangibles que COX-2 está sobre expresada en células estromales extra e intratumorales y así como en neoplásicas propias del tumor. Hay varios mecanismos que explican la sobre expresión de COX-2 en estos tipos celulares: la expresión de COX-2 está generalmente regulada a nivel transcripcional y post-transcripcional, aunque también puede ser regulada por la tasa de síntesis / degradación de la proteína; el promotor de COX-2 humano contiene múltiples sitios de unión a factores transcripcionales, incluyendo el elemento de respuesta a cAMP y sitios de unión potenciales para Myb, para factores moleculares interleucina-6 (NF-IL6) y kB (NFkb), y para factores Ets. De todos estos sitios de unión, los más próximos al inicio de la transcripción son sensibles a varios estímulos. Puesto que COX-2 es una sintetasa de prostaglandinas, la consecuencia más obvia de la sobre expresión de COX-2 es el aumento en la producción de prostaglandinas. El incremento en la síntesis de PG puede contribuir a la carcinogénesis de varias formas, siendo destacable la estimulación del crecimiento celular: PGE₂ y PGF₂ estimulan la mitogénesis en sinergia con el factor de crecimiento epidérmico (EGF). COX-2, está sobre expresada en una variedad de condiciones premalignas y malignas, incluyendo leucoplasias orales y CCS. Niveles altos de COX-2 pueden contribuir a la carcinogénesis modulando el metabolismo xenobiótico, apoptosis, vigilancia inmune y angiogénesis. Se piensa que las PGs pueden ser importantes en la patogénesis del cáncer debido a efectos en la proliferación celular, angiogénesis, vigilancia inmune y apoptosis. Los niveles de COX-2 también están incrementados en la mucosa aparentemente normal adyacente a CCS. Existen múltiples evidencias que no sólo demuestran la



sobre expresión de COX-2 en CCS sino que también sugieren la relación existente entre COX-2 y desarrollo tumoral.³⁵

2.2.9.2 Mecanismos de COX-2 relacionados con la carcinogénesis

COX-2 puede afectar a múltiples mecanismos importantes en la carcinogénesis. En general, COX-2 se sobre expresa durante el proceso tumoral, desde hiperplasia temprana a enfermedad metastásica (Fig. 20). En este sentido, se han detectado altos niveles de COX-2 en epitelio neoplásico, en células inflamatorias y vasculares intra y adyacente al tumor. Los metabolitos derivados de COX-2 a partir de células inflamatorias de la infiltración contribuyen también al proceso carcinogénico.³⁵

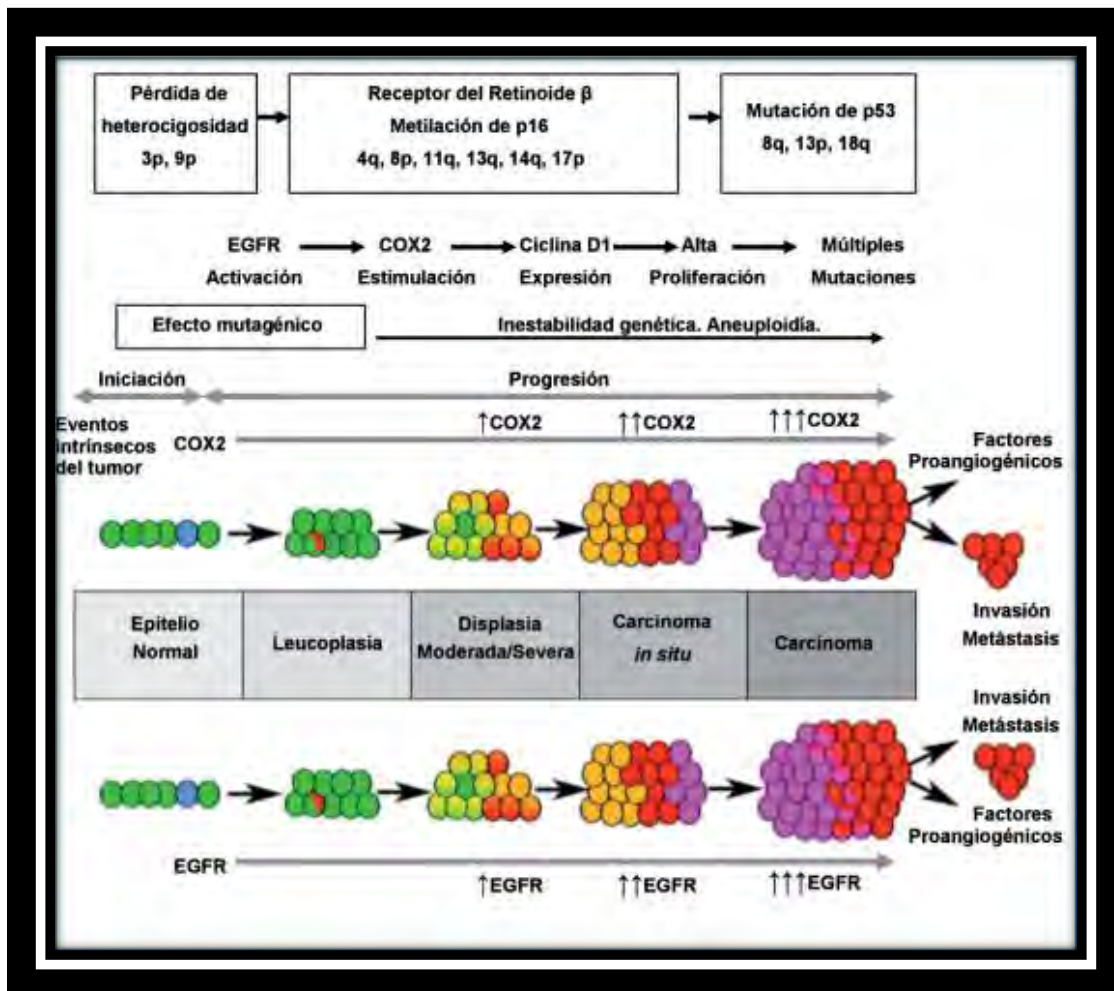


Fig. 20 El desarrollo de lesiones preneoplásicas orales a carcinoma de células escamosas es un proceso de múltiples pasos que implica la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores tumorales como por ejemplo p53. Durante el desarrollo de este proceso, en carcinoma de cabeza y cuello, se produce una activación anormal de la expresión de EGFR/TGF.³⁷

2.2.9.3 Metabolismo xenobiótico

La COX-2, enzima bifuncional, posee actividad peroxidasa y ciclooxigenasa; la actividad peroxidasa cataliza la conversión de procarcinógenos a carcinógenos. Las reacciones oxidativas son catalizadas principalmente por el citocromo P-450S. Tejidos como los del tracto aerodigestivo superior



generalmente poseen bajas concentraciones de P-450S y, por lo tanto, cantidades significativas de xenobioticos pueden ser oxidados a mutágenos por la actividad peroxidasa de COX-2. De este modo, la sobreexpresión de COX-2 puede conducir a daños en el ADN, contribuyendo de este modo al proceso de carcinogénesis.³⁵

2.2.9.4 Apoptosis

Se ha comprobado que la apoptosis o muerte celular programada disminuye durante la carcinogénesis y la sobreexpresión de COX-2 en células epiteliales conduce a un descenso de la apoptosis. Este efecto ha sido atribuido, al menos en parte, a un aumento en los niveles de la proteína anti-apoptótica Bcl-2. Posiblemente, la sobreexpresión de COX-2 prolonga la supervivencia de células anormales favoreciendo la acumulación secuencial de cambios genéticos que aumentan el riesgo de carcinogénesis.

2.2.9.5 Inflamación

La inflamación crónica es un factor de riesgo reconocido en la carcinogénesis de los epitelios. La sobreexpresión de COX-2, mediada por citoquinas, contribuye al incremento en la síntesis de PGs en tejidos inflamados, proporcionando la base para una relación causa efecto entre la inflamación crónica y la carcinogénesis por medio de una sobreexpresión de COX-2.

2.2.9.6 Angiogénesis

Cualquier aumento significativo en la masa tumoral debe ser precedido por un incremento en el suministro vascular con el fin de poder aportar los nutrientes y oxígeno al tumor. Recientemente, se ha encontrado que los niveles de COX-2 están correlacionados con la expresión de VEGF y la vascularización del tumor en CCS³⁸ (Fig. 21).

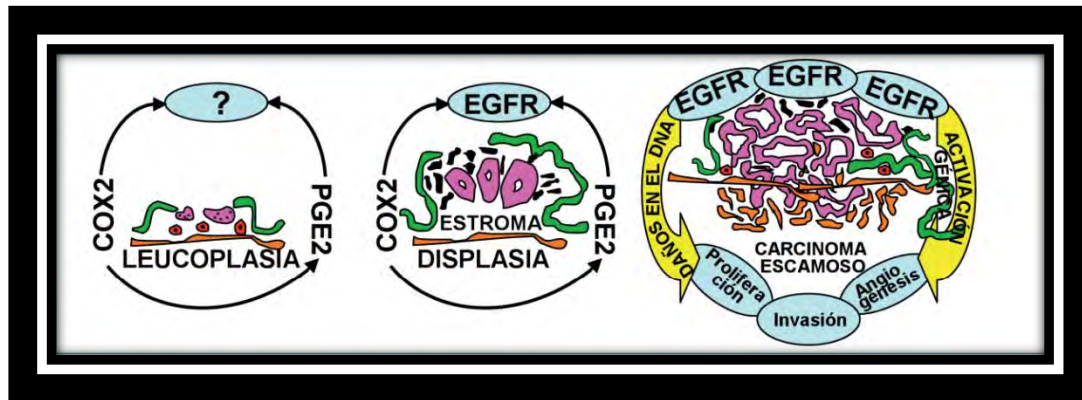


Fig. 21 Dibujo esquemático de una carcinogénesis en donde se muestra la transición desde el epitelio preneoplásico oral hasta el carcinoma de células escamosas. Cuando la leucoplasia naciente se expande, COX-2 se activa en el epitelio que se está transformando y desempeña un papel esencial en el crecimiento posterior. El incremento de los niveles de COX-2 en la lesión premaligna desencadena la sobreexpresión del EGFR, un evento que ocurre pronto en el desarrollo de la carcinogénesis epitelial oral.³⁹

2.3 TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES MOLECULARES CON POTENCIAL MALIGNO DE LA LEUCOPLASIA ORAL

Una vez secuenciado el genoma humano, hay que acotar y otorgar su función a cada fragmento de ADN correspondiente a un gen. El Proyecto Genoma Humano ha revelado que los diez billones de pares de bases que forman el ADN codifican entre 30.000 y 40.000 genes (1). El ADN de las células de un organismo contiene la información genética necesaria para la construcción de sus proteínas, que determinarán la función biológica del gen o la patología de la enfermedad. La molécula de ARNm (ARN mensajero) es una copia de esta información mediante un proceso conocido como transcripción. La información codificada en la molécula de ARNm es



interpretada en un proceso denominado traducción que tiene como fin la construcción de la proteína.

Sin embargo, el mero conocimiento de la secuencia de bases del ADN no es suficiente para definir la función biológica o la patogenicidad de la enfermedad. Para alcanzar este conocimiento se han desarrollado técnicas basadas en los perfiles de expresión, que a su vez han favorecido la detección de nuevos protooncogenes, genes supresores tumorales y modificaciones genéticas involucradas en la carcinogénesis oral.⁴⁰

2.3.1 TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Las principales técnicas de biología molecular disponibles actualmente para los investigadores, en el campo del cáncer y precáncer oral, se clasifican según el tipo de material biológico como: ADN, ARN o proteínas. Entre las técnicas más útiles en este proceso se encuentran: la electroforesis en gel, las técnicas de hibridación, la tecnología microarray, los biochips, la PCR convencional, la cuantitativa o la transcriptasa inversa, las técnicas de Southern, Northern y Western blot, la secuenciación de ADN, la clonación de genes, la inmunohistoquímica, el ensayo ELISA y la citometría de flujo. Destacan en particular por su gran utilidad, la tecnología microarray, los biochips y la PCR.

En las tablas 1 y 2 aparecen explicadas las técnicas principales, clasificadas en grupos según el tipo de material genético que pretendamos analizar: ADN, ARN o proteínas.⁴⁰



TABLA 1.- TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR APLICABLES TANTO A MUESTRAS DE ADN, ARN O PROTEÍNAS

		Base metodológica	Aplicación	Ventajas	Inconvenientes
TÉCNICAS COMUNES	Electroforesis en gel	Separación de ácidos nucleicos o proteínas según su tamaño y carga eléctrica mediante campo eléctrico, en medio poroso.	Comparación de muestras biológicas distintas (sano/enfermo).	Técnica sencilla	Necesita comparar datos con otros conocidos. Se tiende a la miniaturización y a los chips.
	Hibridación	Unión de sondas específicas marcadas a los ácidos nucleicos o proteínas a identificar.	Se usa en PCR, chips de ADN, Southern y Northern Blot.	Alta especificidad.	Requiere un método de visualización (radiactividad o quimioluminiscencia).
	Microarray	Miniaturización del proceso de hibridación para analizar un número elevado de muestras en un único experimento.	Monitorización de niveles de biomarcadores, detección de cambios en material genético, determinación de dianas farmacológicas, evaluación de interacciones entre proteínas.	Técnica cuantitativa, sencilla, accesible, de alta validez, reproducibilidad y sensibilidad.	Los de ADNc no permiten detectar modificaciones post-transcripcionales.
	Biochips	Ensayo bioquímico miniaturizado.	Farmacogenómica y farmacogenética (identificación de dianas terapéuticas; desarrollo de fármacos), diagnóstico de enfermedades, detección de mutaciones y polimorfismos, análisis de perfiles de expresión.	Estudio de varios elementos simultáneamente en la misma muestra; requiere cantidades mínimas de muestra y reactivos; rendimiento alto de la muestra.	Problemas para analizar proteínas (la estructura 3D favorece uniones múltiples; fácil desnaturalización o inactivación por la manipulación), precio.



TABLA 2.- TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR APLICABLES ESPECÍFICAMENTE A MUESTRAS DE ADN, ARN O PROTEÍNAS

		Base metodológica	Aplicación	Ventajas	Inconvenientes
TÉCNICAS PARA ADN	PCR (reacción en cadena de la polimerasa)	Método enzimático de amplificación de secuencias específicas de ADN (ej: gen) para obtener millones de copias, mediante la ADN polimerasa	Amplificación de genes; modificación de fragmentos de ADN; genotipificación; detección de mutaciones, marcadores genéticos, expresión de genes.	Límite de detección muy alto	Requiere material genético bicatenario y técnicas de visualización; es semicuantitativa; frecuentes falsos positivos por contaminación leve
	PCR cuantitativa o en tiempo real	Variante de la PCR en la que se cuantifica de forma absoluta o relativa (comparando con un gen normalizador) el producto de la amplificación de ADN	Cuantificación de expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos y polimorfismos, diagnóstico tumoral, medición de telómeros	Técnica cuantitativa; mayor sensibilidad y rapidez; menor probabilidad de contaminación; no requiere electroforesis para su visualización	Requiere una curva de calibrado para la cuantificación absoluta y una alta calidad del material de partida; aconsejable la estandarización
	Cloning	Duplicar un gen o una porción de éste	Obtener un fragmento de ADN buscado	Posibilidad de ampliar la muestra exacta	Se obtiene sólo una copia
	Southern blot	Electroforesis e hibridación para secuencias específicas de ADN	Detección del tamaño y cantidad de un fragmento de ADN de interés (ej: telómero)	Permite cuantificar tamaño y abundancia	Técnica lenta que requiere grandes cantidades de ADN
	Secuenciación	Conocimiento de la secuencia de bases nitrogenadas de un fragmento de ADN mediante un método químico o enzimático	Entender la estructura; detectar mutaciones y mecanismos fisiopatológicos generados por inferencia en la secuencia y homología de genes	Permite el conocimiento de la estructura más básica de un nucleótido o gen	Sólo permite el conocimiento de la secuencia de bases, pero no su función
TÉCNICAS PARA ARN	Northern blot	Electroforesis e hibridación para secuencias específicas de ARNm	Detección del tamaño y número de transcripciones	Es la técnica más sensible para detectar niveles de expresión de ARNm	Técnica lenta que requiere grandes cantidades de ARN
	RT-PCR (PCR transcriptasa inversa)	Amplificación de fragmentos de ARN de interés para obtener millones de copias, con un paso previo de conversión de ARNm en ADNc bicatenario	Cuantificación de expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos, diagnóstico tumoral	Requiere cantidades mínimas de ARN	Técnica semicuantitativa
	Hibridación <i>in situ</i>	Visualización de una secuencia de ADN o ARN en el sitio físico donde se encuentra, mediante hibridación por complementariedad de bases. Variaciones de la técnica: FISH, Q-FISH, TELI-FISH (parafina), Flow-FISH	Analizar la presencia y/o distribución de una secuencia de ADN o ARN transcrito de interés en tejidos o células. Muy utilizada en los TMA, donde puede hacerse de forma automatizada	Sondas más sensibles y específicas que las de ADN; la visualización en el tejido permite correlacionar resultados con muestras histológicas e inmunológicas	Las sondas de ARN son más lábiles que las de ADN
TÉCNICAS PARA PROTEÍNAS	Western blot	Electroforesis en gel para separar proteínas según su peso molecular y detección mediante anticuerpos específicos	Examinar cambios en niveles proteicos	Técnica con gran sensibilidad; permite detectar también el peso molecular de las proteínas	Técnica semicuantitativa, poco específica; laboriosa; requiere técnicas de visualización
	Inmuno-histoquímica	Detección de moléculas mediante uniones específicas antígeno-anticuerpo	Localización de proteínas específicas en tejidos o células	Posible a partir de muestras congeladas o en formol	Técnica semicuantitativa
	ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)	Ensayo inmunoenzimático que puede ser directo/ indirecto, cualitativo/ cuantitativo/ semicuantitativo	Cuantificación de moléculas	Sencilla, rápida, económica, automatizable, análisis simultáneo de varias muestras	Requiere técnicas de visualización de la reacción enzimática
	Citometría de flujo	Paso de células por un fluido colocado bajo una fuente de luz que permite su visualización	Recuento celular, evaluación de marcadores fenotípicos, ciclos celulares, apoptosis	Técnica rápida; permite valorar el contenido total de ADN de una población celular	Requiere células en suspensión



2.3.1.1 Microarray

El concepto de los microarrays basados en anticuerpos fue propuesto por Ekins y Chu en la segunda mitad de la década de 1980. Probaron matemáticamente que estos arrays permitían determinar múltiples niveles proteicos de forma simultánea y con una alta sensibilidad. Posibilitan, por tanto, identificar y cuantificar proteínas, así como estudiar su función. La limitación de los microarrays de ADNc es que no son capaces de detectar modificaciones que ocurran después de la transcripción (metilación, fosforilación, etc), permitiendo en este caso sólo una visión parcial del proceso.⁴¹

La tecnología microarray permite la miniaturización del proceso de hibridación de las secuencias de nucleótidos en superficies microscópicas, que normalmente son leídas por un láser capaz de interpretar los fluoróforos. Pueden usarse para detectar ADN, ARN o proteínas y permiten analizar incluso todo el genoma humano conocido en un único experimento. El microarray permite analizar los niveles de expresión de un gen, determinando la cantidad de material genético presente. Son ensayos sencillos que requieren un material muy accesible, de alta validez y reproducibilidad.

En lesiones potencialmente malignas, como la leucoplasia oral, se ha empleado la tecnología microarray para identificar genes que sirvieran de biomarcadores para las lesiones displásicas con potencial para progresar a COCE, estableciéndose la tecnología microarray como el método de elección para analizar los marcadores potenciales de progresión de la displasia epitelial.

En general, el procedimiento del microarray puede dividirse en las siguientes fases:

1. Fabricación del array.
2. Aislamiento y marcaje del material genético.
3. Aplicación de la muestra marcada al array y medición de la hibridación.
4. Análisis e interpretación de los datos. Una técnica frecuentemente empleada para el estudio del cáncer oral es la aplicación de la inmunohistoquímica a muestras recogidas en tissue microarrays (TMA) (Fig. 22).

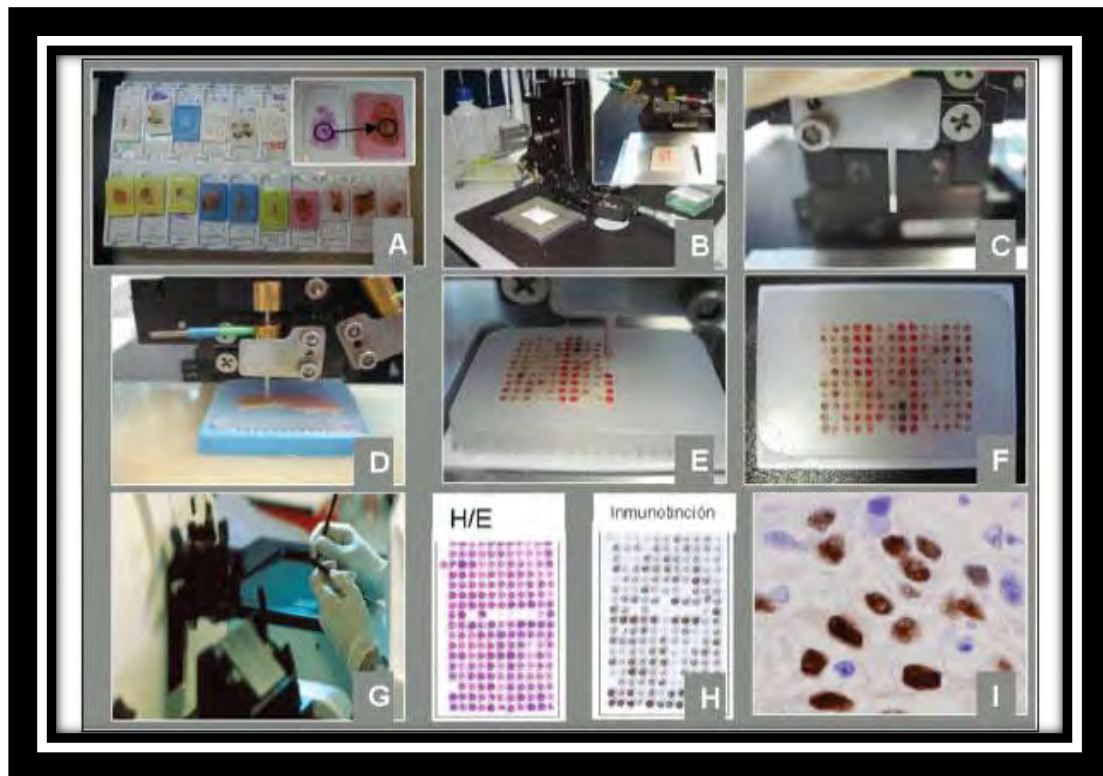


Fig. 22 Construcción y análisis de un TMA a partir de muestras fijadas en formaldehído y embebidas en parafina. A) marcaje de la zona de interés en portaobjetos y parafinas. B) fijación del bloque receptor en el micromoto. C) confección del cilindro receptor. D) toma de



la región marcada. E) colocación en el cilindro preconfeccionado. F) recoger el resto de las muestras en el bloque receptor de la misma manera. G) corte del TMA. H) tinción con hematoxilina/ eosina y/ o inmunotinción. I) visualización mediante microscópico.⁴⁰

La Genómica y la Proteómica utilizan para su estudio en el campo de los biochips, los ADN-chips y los microarrays proteicos, respectivamente. Con las proteínas, el escenario se vuelve más complicado por varias razones, entre las que se encuentran las siguientes:

- ✧ La amplia variedad proteica permite muchas formas de funcionalización e hibridación.
- ✧ La técnica no consigue una amplificación de proteínas igualable a la PCR.
- ✧ Requiere una herramienta de análisis estadístico para cuantificar las uniones de la estructura tridimensional proteica.
- ✧ Los métodos de transporte e inmovilización pueden producir la desnaturalización o inactivación de las proteínas.⁴²

2.3.2 PCR

Otra técnica muy utilizada por su enorme potencial replicativo es la PCR (por Polymerase Chain Reaction), la convencional, la semicuantitativa pero con un límite de detección mucho mayor que el resto de las técnicas, o cualquiera de sus variedades. Esta técnica fue descrita inicialmente por Khorana y colaboradores en 1974, y perfeccionada por Mullis en 1986, siendo de las más empleadas actualmente. Permite la amplificación de un fragmento de ADN de interés (por ejemplo un gen), obteniendo millones de copias, en sólo 30 ó 50 ciclos de reacción. La PCR requiere material genético bicatenario (ADN molde o *template*), que se separa en las dos hebras



mediante incrementos de temperatura, y donde cada uno de los filamentos aislados sirve de molde para la síntesis y amplificación de nuevas hebras de ADN. Entre las variaciones de esta técnica se encuentran la PCR en tiempo real (PCR cuantitativa), capaz de determinar el número de copias de ADN presentes en una muestra, o la PCR transcriptasa inversa, adaptada para analizar ARN mensajero monocatenario mediante un paso previo de conversión a ADN complementario bicatenario. Esta técnica puede usarse en los casos en que se dispone de niveles de ARN insuficientes para la técnica de Northern blot. Existe una PCR especialmente diseñada para la detección de las metilaciones en los genes implicados en la carcinogénesis oral. Es la Methylation-Specific PCR o MSP, que precisa de un tratamiento especial de la muestra con bisulfito sódico para diferenciar las bases metiladas de las no metiladas.⁴³

2.4 QUIMIOPREVENCIÓN

La prevención utilizando fármacos, o quimioprevención, han sido estrategias evaluadas y constituyen a día de hoy una débil promesa para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada con el cáncer. Se han evaluado diversos agentes como posibles terapias quimiopreventivas. Entre ellas cabe destacar vitaminas (A, E, C) y minerales (Selenio). En cuanto a la búsqueda de nuevas dianas moleculares, otros estudios han incluido los inhibidores de COX-2, e inhibidores de EGFR y el receptor de activación de proliferación de peroxisomas (PPAR gamma) (Fig. 23) como posibles agentes terapéuticos.³⁵



✧ Inhibición de receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Los inhibidores específicos de tirosín-quinasa para EGFR son dianas terapéuticas prometedoras en el control del carcinoma de cabeza y cuello. El EGFR está sobreexpresado en la mayoría de las lesiones orales premalignas y malignas, y se asocia con un estadio avanzado y un descenso de la supervivencia. HER2 (erbB-2), un miembro de la familia del EGFR, también se encuentra sobreexpresado en la carcinogénesis oral. De hecho, se ha observado que la terapia combinada de paclitaxel con PKI199 (inhibidor irreversible del dominio tirosín-quinasa del EGFR) prolonga la supervivencia en el cáncer de lengua mediante el incremento de la muerte celular programada.³⁵

2.4.1 Terapias combinadas de inhibidores de COX-2/inhibidores de EGFR

Torrance describió un mayor nivel de prevención de cáncer mediante el uso combinado de agentes contra dos dianas moleculares: COX-2 y EGFR. En concreto, EKB-569 (inhibidor irreversible del dominio tirosín-quinasa intercelular de EGFR) combinado con sulindaco (inhibidor COX no selectivo) demostró una mayor actividad en modelos animales de neoplasia intestinal.

En estudios de cultivos celulares procedentes de leucoplasias aneuploides se observó la existencia de una relación cruzada entre las vías de señalización de COX-2 y EGFR. Ello establece que el bloqueo de ambas vías es necesario para una eficiente prevención del desarrollo del cáncer oral por su efecto sinérgico en el control de la leucoplasia. Este doble bloqueo también resultaría beneficioso en el control de los efectos nocivos producidos por el tabaco sobre la mucosa oral, ya que este agente oncogénico provoca la activación de EGFR que, secundariamente, genera un aumento de los



niveles de COX-2. Por tanto, la inhibición combinada de EGFR y COX-2 es una estrategia prometedora en la prevención y en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.³⁵

2.4.2 Fármacos agonistas de PPAR-gamma: antiinflamatorios no esteroideos

Estudios epidemiológicos han demostrado la eficacia anticarcinogénica de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en neoplasias fundamentalmente colorrectales, gástricas y esofágicas. Su actividad antioncogénica está mediada por su efecto agonista sobre PPAR gamma. Ello puede inducir apoptosis a través de la activación de las caspapas. Los AINE estudiados comprenden la indometacina, el ketoprofeno y el ibuprofeno, que son capaces de actuar como agonistas de PPAR gamma.



CONCLUSIONES

La leucoplasia oral, es considerada la lesión premaligna más frecuente en la población en general, debe ser perfectamente caracterizada con la finalidad de definir aquella variante de alto riesgo con mayor potencial de transformación maligna. Los marcadores pronósticos tradicionales de las leucoplasias, como son las características clínicas y el grado de displasia epitelial oral, tiene un valor pronóstico limitado debido a la falta de reproducibilidad. El estudio rutinario en el futuro de diferentes parámetros de la biología molecular, tales como la pérdida de heterocigosidad, la ploidia celular y la presencia de mutaciones en la p53, permitirá definir con mayor precisión aquellas leucoplasias de alto riesgo , y con ello el establecimiento de una actitud terapéutica más agresiva frente a ellas.

Dentro de las diferentes opciones terapéuticas actuales, la incorporación futura del control histológico y molecular, así como de terapias sistémicas que actúen contra diferentes dianas moleculares, permitirá un mejor control local y a distancia de la enfermedad, para permitir la detección precoz del carcinoma de células escamosas y cáncer oral.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Escribano- Bermejo M, Bascones- Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. Av. Odontoestomatol 2009; 25 (2): 83-97.
2. Figura 1.
https://www.google.de/search?q=leucoplasia+oral&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiYxPmHy4zTAhWBMMyYKHQKhAaUQ_AUICCGB#imgrc=UHuqILpnnNndUM
3. Rebollado Cobos M, Ricardo JH, Rincón Osorio J, Diagnóstico y marcadores moleculares del potencial maligno de la leucoplasia oral: una revisión. Revista Nacional de Odontología. 2012, 8(15): 95-101.
4. Martínez A, Carmona C, Medina E. Comportamiento del cáncer oral en los pacientes atendidos en la unidad de estomatología del Hospital Universitario de Cartagena entre enero de 1991 y diciembre de 1998. Rev Colomb Neumol. 2000; 12: 13-17
https://www.google.de/search?q=leucoplasia+oral&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiYxPmHy4zTAhWBMMyYKHQKhAaUQ_AUICCGB#imgrc=UHuqILpnnNndUM
5. Martorell- Calatayud A, Botella- Estrada R, Bagán – Sebastián J.V, Sanmartín- Jiménez O, Guillén- Barona C, La leucoplasia oral: definición de parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. Actas Dermosifiliogr. 2009;100: 669-84
6. Harris J, Romero J, Leucoplasia homogénea asociada a tabaquismo invertido. Revista científica: Ciencia y Salud Virtual. 2010; 2(1); 1-6.
7. Figura 2.
https://www.google.de/search?q=estomatitis+nicot%C3%ADnica&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjfoJHpy4zTAhXCWSYKHe1nDkwQ_AUICCGB&biw=1093&bih=530#imgrc=68WtuToUMsJPqM
8. Figura 3.
<https://www.google.de/search?q=leucoplasia+en+los+bordes+laterales+de+la+lengua+y+pisos+de+boca&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved>



[=0ahUKEwih5MiGzYzTAhUJPIyKHePTAEUQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=Ks2EfLRF_53kaM](https://www.google.de/search?q=leucoplasia+en+los+bordes+laterales+de+la+lengua+y+piso+de+boca&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwih5MiGzYzTAhUJPIyKHePTAEUQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=Ks2EfLRF_53kaM)

9. Figura 4.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+en+los+bordes+laterales+de+la+lengua+y+piso+de+boca&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwih5MiGzYzTAhUJPIyKHePTAEUQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+en++piso+de+boca*&imgrc=5clAsPIDYTR3RM

10. Martínez- Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes MJ, Caballero Aguilar J, Bullón Fernández P. La leucoplasia oral. Implicación como lesión precancerosa. Av. Odontostomatol 2008; 24(1): 33-44.

11. Figura 5.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+en+los+bordes+laterales+de+la+lengua+y+piso+de+boca&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwih5MiGzYzTAhUJPIyKHePTAEUQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=candidiasis+oral+en+lengua*&imgrc=bO5WqGMrSJsQ9M

12. Figura 6.

https://www.google.de/search?q=papiloma+humano+oral&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwisjaym0YzTAhWE6yYKHTB0AD4Q_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=4Lj3xqfKeP3JSM

13. Bagán J. Medicina oral. Barcelona: Masson 1995: Pp 166-174.

14. Figura 7.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZuIDysQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=EgrDyLQEfOoYLM

15. Figura 8.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZuIDysQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=QrcKjyYUNcldM:



16. Figura 9.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZulDysQ_AUICCgB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+exofitica*&imgrc=9pffaKhWBbeFHM

17. Figura 10.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZulDysQ_AUICCgB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+exofitica*&imgrc=Y8PglkJFRf6F7M

18. Huber MA. White oral lesions actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. Clin Dermatol. May Jun 2010; 28 (3): 262-8.

19. Sapp, J. Philip, autor Patología oral y maxilofacial contemporánea/ Madrid; Elsevier : Harcourt, c1998 Pp: 175-179

20. Figura 11.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZulDysQ_AUICCgB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+homogenea+histologia*&imgrc=xpzLKPYkgmV49M

21. Figura 12.

https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZulDysQ_AUICCgB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+no+homogenea+histologia*&imgrc=GYBcn03VQZxIVM

22. Napier SS, Speight PM. Natural history of malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. Ene 2008, 37(1): 1-10.

23. Figura 13.

<https://www.google.de/search?q=leucoplasia+homogenea&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj83ouz0ozTAhWByyYKHZulDysQ>



[_AUICCGb&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+no+homogena+histologia&*&imgrc=wNOJNwbJkF3ecM](https://www.google.de/search?q=leucoedema&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwih9bf-3YzTAhVRySYKHSxYDLYQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=wNOJNwbJkF3ecM)

24. Figura 14.

https://www.google.de/search?q=leucoedema&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwih9bf-3YzTAhVRySYKHSxYDLYQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#imgrc=iF7CHK-7VH2whM

25. Amagasa T. Oral premalignant lesions. Int J Clin Oncol. Feb 2011; 16 (1): 1-4.

26. Figura 15.

https://www.google.de/search?q=leucoedema&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwih9bf-3YzTAhVRySYKHSxYDLYQ_AUICCGb&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=leucoplasia+vellosa&*&imgrc=kBO6Mj4CkJqFuM

27. Figura 16.

https://www.google.de/search?q=liquen+plano&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjKypHn3ozTAhWHeSYKHdN7AusQ_AUIBigB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=liquen+plano+oral+erosivo+en+el+dorso+de+la+lengua&*&imgrc=iPMqhRtrYjTaKM

28. Andrade M, Mimura MA, Trierveiler M, Ventiades- Flores JA, Miranda FC, Nevus blanco esponjoso familiar. Rev Cubana Estomatol. 2010;47 (2): 260-5.

29. Figura 17.

https://www.google.de/search?q=liquen+plano&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjKypHn3ozTAhWHeSYKHdN7AusQ_AUIBigB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=nevus+blanco+espongiforme&*&imgrc=sH8-jdl84uy_IM

30. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van del Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2007 Nov; 36 (10): 575-80.

31. Bagán J. Lesiones y estados precancerosos. Medicina Oral. Barcelona: Masson 1995:166-76.



32. Chimenos- Küstner E, Font- Costa I, López- López J. Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9; 377-84.
33. Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer- A review. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32: 233-45.
34. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis.* Mar 2007; 13 (2): 126-33.
35. Prado Díaz S, Gallego Guadalupe A, López- Cedrún J.L, Ferreras Granado J, Antón Aparicio L. La ciclooxigenas-2 (COX-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en lesiones epiteliales orales premalignas. *Rev Esp Cir Maxilofac* 2009;31, 3(mayo- junio): 170-181.
36. Figura 19.
https://www.google.de/search?q=mecanismos+celulares+de+oxidacion+del+acido+araquidonico&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewj29-vE3Y3TAhXGWCYKHcx1AQ0Q_AUIBigB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=mecanismos+celulares+de+oxidacion+del+acido+araquidonico+y+sus+productos*&imgrc=lel_Fm1bLrboGM
37. Figura 20.
https://www.google.de/search?q=mecanismos+celulares+de+oxidacion+del+acido+araquidonico&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewj29-vE3Y3TAhXGWCYKHcx1AQ0Q_AUIBigB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=mecanismos+de+COX-2+relacionados+con+la+carcinogenesis*&imgrc=js1XZVQGHwKQTM:
38. Gallo O, Franchi A, Magnelli L, Sardi I, Vannaci A, Boddi V, y cols. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 2001;3: 53-61.
39. Figura 21.
<https://www.google.de/search?q=mecanismos+celulares+de+oxidacion+del+acido+araquidonico&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahU>



KEwj29-
vE3Y3TAhXGWCYKHcx1AQ0Q_AUIBigB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=mecanismos+de+COX-
2+relacionados+con+la+carcinogenesis*&imgrc=sOfHhcOvzmEeM:

40. López- Dúran M, Campo- Trapero J, Cano- Sánchez J, Díez- Pérez R, Bascones- Martínez A. Aplicación de las Técnicas de biología molecular en oncología oral. Av. Odontoestomatol 2010; 26(4): 189-196. Figura 22.
41. Radhakrishnan R, Solomon M, Satyamoorthy K, Martin LE, Lingen MW. Tissue microarray- a high- throughput molecular analysis in head and neck cancer. J Oral Pathol Med. 2008;37(3):166-76.
42. Pasquarelli A. Materials Science and Engineering C(2007), doi: 10.1016/j.msec.2007.06.001
43. <http://www.medmol.es/tecnicas.cfm>.
44. Figura 23.
https://www.google.de/search?q=mecanismos+celulares+de+oxidacion+del+acido+araquidonico&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj29-vE3Y3TAhXGWCYKHcx1AQ0Q_AUIBigB&biw=1093&bih=530#tbm=isch&q=mecanismos+de+COX-2+relacionados+con+la+carcinogenesis*&imgrc=QJYKqvYs155qjM