



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

CÁNCER BUCAL Y MICROAMBIENTE TUMORAL.

**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:

ALEJANDRA ZALDIVAR BLADINIERES

TUTORA: Dra. ELBA ROSA LEYVA HUERTA

MÉXICO, Cd. Mx.

Noviembre 2019



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.

Gracias a Dios por bendecirme siempre.

Gracias a mi mamá por su apoyo y amor incondicional, sin el cual no hubiera podido lograrlo y por haber sido la mejor mamá del mundo. Te amo más que nada en el mundo y todos mis logros son tus logros.

Gracias a mi papá por haber estado conmigo a lo largo de este proceso.

Gracias a mi novio Javi Flores por impulsarme y apoyarme en todo momento desde que entré a la carrera, por haber creído en mí cuando yo no lo hacía y por ser mi paciente cuando lo necesité.

Gracias a la Dra. Elba Rosa Leyva Huerta por el apoyo y la paciencia en esta última etapa.

Gracias a la Dra. Rosa María Merino y a la Dra. Jessica Nava por haber creído en mí y su apoyo en la periférica Venustiano Carranza.

Gracias a Daniela Tezoco por ser la mejor amiga que la vida pudo darme. Gracias por siempre estar ahí para mí desde que tengo memoria.

Gracias a Emilio y Gustavo Aguilar por haber aceptado ser mis pacientes, por ser los mejores hermanitos y por tanto amor.

Gracias a Guido y Fersiante por ser mis mejores amigos durante 10 años y cuidarme como nadie.

Gracias a mis amigos de Prepa 5 por ser el escape de mi realidad más bonito.

Gracias especiales a Diego Pantoja, Emanuel Mapel, Daniel Penumbra, Omar Becerril, Ximena Rodríguez, Jess López, Zeltzin Medina, Axel Fernando, Daniel Baloo, Fer Lozano, Rodrigo Farfán y Paquito Ochoa por su amistad, por tantas risas, por su apoyo y por todo lo que vivimos. Sin ustedes no hubiera aguantado tanto estrés.

## Contenido

I.	INTRODUCCIÓN .....	4
II.	PROPÓSITOS .....	5
III.	OBJETIVO .....	5
	Cáncer Bucal y Microambiente Tumoral .....	6
1.	Concepto general del cáncer bucal .....	6
2.	Perfil epidemiológico del cáncer bucal.....	8
2.1	Mundial.....	8
2.2	Nacional .....	11
3.	Etiología y factores de riesgo del cáncer bucal .....	14
4.	Técnicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer bucal .....	24
5.	Características clínico-patológicas del cáncer bucal .....	28
5.1	Aspectos clínicos de carcinoma de células escamosas.....	28
5.2	Características histológicas .....	35
5.3	Localización .....	37
6.	Microambiente tumoral .....	44
6.1	Metabolismo de células tumorales.....	44
6.2	Efecto Warburg.....	47
6.3	Hipoxia, acidosis y lactosis .....	51
6.4	Crecimiento tumoral.....	55
IV.	CONCLUSIONES.....	63
V.	TABLA DE IMAGENES .....	65
VI.	ANEXO ABREVIATURAS.....	67
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

## **I. INTRODUCCIÓN**

El cáncer bucal es una enfermedad multifactorial que ocurre en las células escamosas del epitelio oral cuya incidencia ha ido aumentando y la edad promedio ha ido disminuyendo, es decir, cada vez se presentan más casos en pacientes jóvenes. También sorprende la tasa de mortalidad que, a pesar de tener cada vez más avances en prevención, diagnóstico y tratamiento, sigue siendo muy alta. Muchos odontólogos no saben reconocer de forma adecuada las manifestaciones orales de esta enfermedad, por lo que el diagnóstico aún suele ser tardío y por consiguiente, el tratamiento fracasa.

A continuación se explicarán brevemente y a grandes rasgos los conceptos generales del cáncer oral y su microambiente tumoral.

## **II. PROPÓSITOS**

1. Dar a conocer la información básica para la prevención y manejo del paciente con cáncer bucal, tomando en cuenta que, por falta de información y conocimiento, la tasa de morbilidad y mortalidad sigue en aumento.
2. Presentar las generalidades del microambiente tumoral para poder comprender de manera sencilla cómo funciona el ciclo, metabolismo y crecimiento celular dentro del tumor.

## **III. OBJETIVO**

Presentar una descripción de las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas del cáncer bucal y el microambiente tumoral a través de una revisión de la literatura.

# Cáncer Bucal y Microambiente Tumoral

## 1. Concepto general del cáncer bucal

El cáncer es un trastorno genético y multifactorial, caracterizado por la proliferación de células y mecanismos normales o anormales de muerte celular que conducen al desarrollo de clonas capaces de invadir y destruir tejidos adyacentes y diseminarse a tejidos distantes deteriorando su función. También se activan los mecanismos de invasión tisular y metástasis. Hipócrates fue el primero en hablar del cáncer, que deriva del latín cangrejo, asociándolo por la forma en que un tumor se adhiere a todo lo que agarra como un cangrejo. <sup>1 2</sup>

El cáncer de cabeza y cuello es el 6° tipo de cáncer más común a nivel mundial y el 90% de los casos corresponde a carcinoma de células escamosas. El cáncer bucal es una enfermedad crónica no transmisible y representa un factor importante de la carga mundial de morbilidad, situación que se estima aumentará de los 10 millones en el año 2000 a los 15 millones de casos para el año 2020. Es un problema de salud que afecta a un grupo significativo de personas en todo el mundo, capaz de producir notables secuelas anatómicas y fisiológicas en las personas que lo padecen. Su incidencia y prevalencia varían mucho de un país a otro. Es un fenómeno complejo, ya que actúan y participan factores que por sí solos no serían capaces de originar una neoplasia, por lo que se define al cáncer como una enfermedad multifactorial. El cáncer bucal y en general el de cabeza y cuello, se asocia sólidamente a pacientes de edad avanzada, sin embargo se ha incrementado la incidencia en pacientes adultos jóvenes, llegando a representar el 5.5% de casos aproximadamente. <sup>1 3 6 11</sup>



Imagen 1. Carcinoma oral de células escamosas en lengua en estadios iniciales, junto a una leucoplasia oral preexistente.<sup>28</sup>



Imagen 2. Carcinoma oral de células escamosas en piso de boca en forma de una amplia ulceración que corresponde a un estadio avanzado del cáncer oral.<sup>28</sup>

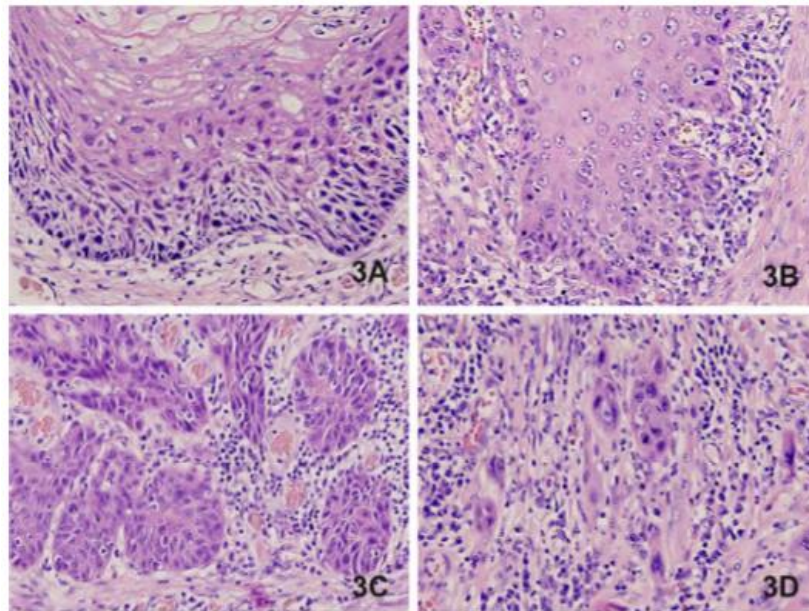


Imagen 3. Patrón de invasión. A) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de lengua. Grado 1, patrón de borde expansivo. B) Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado de lengua. Grado 2, invasión en cordones sólidos. C) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de piso de boca. Grado 3, infiltración 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).<sup>28</sup>



## 2. Perfil epidemiológico del cáncer bucal

### 2.1 Mundial

El 3% de todos los cánceres se localizan en cavidad oral y el carcinoma de células escamosas representa el 90 al 95% de los cánceres de cavidad oral. Cada año se diagnostican más de 575,000 casos nuevos a nivel mundial. Presenta mayor prevalencia en América del Sur, Sudeste Asiático y en la India, donde representa el 40% de todos los tumores malignos. El 90% de los casos se presentan en mayores de 40 años y el 50% o más en pacientes mayores de 65 años. En Europa y Norteamérica se presenta en lengua y piso de boca, mientras que en la India es observado principalmente en mucosa yugal. La supervivencia a nivel mundial a 5 años es del 40 al 56% dependiendo del tipo de cáncer, ya que el 70% se presenta en labios y el 30% restante se presenta en las demás localizaciones orales. <sup>1</sup>

Se estima una incidencia de 170,000 casos y 81 000 decesos anuales por neoplasias malignas de esta región, siendo el carcinoma de células escamosas el que ocupa el primer lugar con un 90 a 95% de frecuencia. Afecta con mayor frecuencia al género masculino entre la quinta y séptima década de vida con historia de consumo de tabaco y alcohol de uso prolongado. En Europa se reportó un total de 99,630 casos de cáncer oral y faríngeo en el año 2012, de los cuales 73, 860 fueron en pacientes masculinos y 25,770 en pacientes femeninos. En Norteamérica se presentaron 41, 380 casos de cáncer oral y faríngeo en el año 2013, de los cuales 13,590 casos pertenecen a cáncer de lengua y 11,400 a cáncer de boca. En Estados Unidos es el 11° cáncer más común, mientras que en Canadá y México es el 12°. En Sudamérica se estiman 15,868 casos en 2012, con una mortalidad de 6,046

casos. En África, de acuerdo al GLOBOCAN 2012, el cáncer oral fue el 15° cáncer más común y el 7° en África central se diagnosticaron 17,276 casos, con una mortalidad de 10,341 casos. En Asia, según GLOBOCAN 2012 el cáncer de cavidad oral es el 12° cáncer más común, con un total de casos reportados de 168,850 y una mortalidad de 97,408. Es el segundo cáncer más común presentado en hombres en el sur y centro de Asia. En Oceanía, GLOBOCAN 2012 reportó que el cáncer de cavidad oral es el 12° cáncer más común con 3.631 casos reportados y una mortalidad de 1,145. En Australia es el 9° cáncer más común y en Nueva Zelanda es el 14°. En Papúa Nueva Guinea y en las Islas Salomón reportan una alta prevalencia del cáncer oral asociado a tabaco y nuez de areca. <sup>1 3 4 5</sup>

Localización	Número de casos (%)	Número de muertes (%)
<i>Pulmón</i>	2,093,876 (11.6)	1,761,007 (18.4)
<i>Mama</i>	2,088,849 (11.6)	626,679 (6.6)
<i>Próstata</i>	1,276,106 (7.1)	358,989 (3.8)
<i>Colon</i>	1,096,601 (6.1)	551,269 (5.8)
<i>No melanoma de piel</i>	1,042,056 (5.8)	65,155 (0.7)
<i>Estómago</i>	1,033,701 (5.7)	782,685 (8.2)
<i>Hígado</i>	841,080 (4.7)	781,631 (8.2)
<i>Recto</i>	704,376 (3.9)	310,394 (3.2)
<i>Esófago</i>	572,034 (3.2)	508,585 (5.3)
<i>Cervico-uterino</i>	569,847 (3.2)	311,365 (3.3)
<i>Tiroides</i>	567,233 (3.0)	41,071 (0.4)
<i>Vejiga</i>	549,393 (3.0)	199,922 (2.1)
<i>Linfoma no Hodgkin</i>	509,590 (2.8)	248,724 (2.6)
<i>Páncreas</i>	458,918 (2.5)	432,242 (4.5)
<i>Leucemia</i>	437,033 (2.4)	309,006 (3.2)
<i>Riñón</i>	403,262 (2.2)	175,098 (1.8)
<i>Cuerpo uterino</i>	382,069 (2.1)	89,929 (0.9)
<b>Labio y cavidad oral</b>	<b>354,864 (2.0)</b>	177,384 (1.9)
<i>Cerebro y sistema nervioso</i>	296,851 (1.6)	241,037 (2.5)
<i>Ovario</i>	295,414 (1.6)	184,799 (1.9)
<i>Melanoma</i>	287,723 (1.6)	60,712 (0.6)
<i>Vesícula biliar</i>	219,420 (1.2)	165,087 (1.7)
<i>Laringe</i>	177,422 (1.0)	94,771 (1.0)
<i>Mieloma múltiple</i>	159,985 (0.9)	106,105 (1.1)
<i>Nasofaringe</i>	129,079 (0.7)	72,987 (0.8)
<i>Orofaringe</i>	92,887 (0.5)	51,005 (0.5)
<i>Hipofaringe</i>	80,608 (0.4)	34,984 (0.4)
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	79,990 (0.4)	26,167 (0.3)
<i>Testículos</i>	71,105 (0.4)	9,507 (0.1)
<i>Glándulas salivares</i>	52,799 (0.3)	22,176 (0.2)
<i>Ano</i>	48,541 (0.3)	19,129 (0.2)
<i>Vulva</i>	44,235 (0.2)	15,222 (0.2)
<i>Sarcoma de Kaposi</i>	41,799 (0.2)	19,902 (0.2)
<i>Penis</i>	34,475 (0.2)	15,138 (0.2)
<i>Mesotelioma</i>	30,443 (0.2)	25,576 (0.3)
<i>Vagina</i>	17,600 (0.1)	8,062 (0.1)
<i>Todos los sitios</i>	18,078,957	9,555,027

Fuente: GLOBOCAN 2018.

Imagen 4. El cáncer de labios y cavidad oral presenta el 2% de casos de cáncer a nivel mundial y el 1.5% de mortalidad.<sup>5</sup>

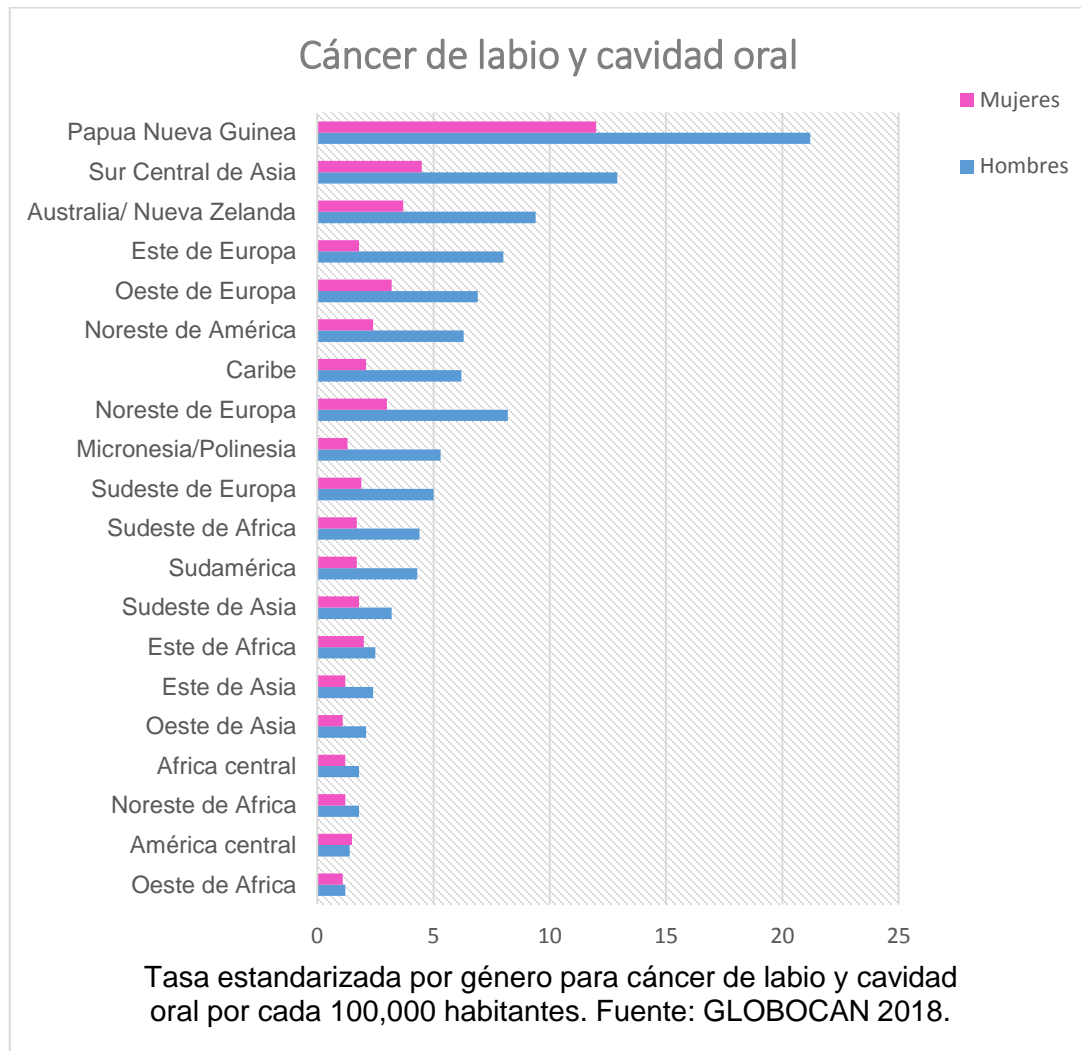


Imagen 5. El cáncer de labio y la cavidad oral es muy frecuente en el sur de Asia (por ejemplo, India y Sri Lanka) así como en las islas del Pacífico (Papua Nueva Guinea, con la mayor tasa de incidencia mundial en ambos sexos), y también es la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres en la India y Sri Lanka.<sup>5</sup>

## 2.2 Nacional

En México, el cáncer de cabeza y cuello corresponde al 17.6% de todos los cánceres. Dentro de este grupo, el cáncer bucal corresponde al 42%. El 94% de pacientes con cáncer bucal son mayores a 45 años, sin embargo ha ido aumentando el porcentaje de pacientes jóvenes, que a pesar de ser considerados de bajo riesgo, reportan tumores con un comportamiento biológico agresivo. En 2002 se reportaron un total de 833 casos, de los cuales 110 se localizaban en labio, 290 en lengua, 117 en encía, 111 en paladar, 54 en piso de boca y 151 en otras regiones de la cavidad bucal. De igual forma se reportaron 520 casos de mortalidad, siendo el piso de boca el más frecuente con 222 casos. Se estima que el porcentaje de mortalidad es de 62.4%. El instituto nacional de cancerología informó en el año 1997, 749 casos de cáncer oral; 415 en hombres ocupando el 5° lugar en frecuencia y 334 en mujeres ocupando el 13° lugar.<sup>6 7 8</sup>

Existe escasa información sobre el comportamiento demográfico del cáncer oral en Latinoamérica. El perfil demográfico del COCE afecta principalmente al sexo masculino, y se encuentran las siguientes proporciones en la relación entre hombres y mujeres: 2:1 en EE.UU., 7:1 en España y 2:1 en México. Se ha encontrado en los últimos años un papel invertido de ligero predominio en la mujer respecto del hombre (1.1:1), por lo que se cree que, si esta tendencia continúa, en las próximas décadas la mujer será mayormente afectada por el COCE en la población mexicana, asignando de esta forma el sexo femenino como un factor de riesgo. En un estudio de revisión retrospectivo realizado en el Hospital General de México fueron analizados 531 casos diagnosticados como COCE entre los años 1990 y 2008, de los cuales el 58.4% correspondieron a hombres, con una relación hombre:mujer de 1.4:1.<sup>8</sup>

Sitio	Hombres		Mujeres		Total	
	Morbilidad	Mortalidad	Morbilidad	Mortalidad	Morbilidad	Mortalidad
Labio	77	11	33	11	110	22
Lengua	151	102	139	62	290	164
Encía	67	25	50	14	117	39
Paladar	65	29	46	16	111	45
Piso de boca	40	21	14	7	54	28
Otros: boca	95	154	56	68	151	222
	<b>495</b>	<b>342</b>	<b>338</b>	<b>178</b>	<b>833 (4.38%)</b>	<b>520</b>
Amígdala	62	25	23	15	85	40
Base de lengua	14	17	4	6	18	23
Otros: bucofaringe	31	59	4	20	35	79
	<b>107</b>	<b>101</b>	<b>31</b>	<b>41</b>	<b>138 (0.7%)</b>	<b>142</b>

Imagen 6. Neoplasias malignas de la cabeza y cuello de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de México en el 2002 con datos y cifras del INEGI.<sup>7</sup>

Tumores malignos	1985-1989		1990-1994		Total	
	n	%	n	%	n	%
Testículo	355	8.3	393	8.3	748	8.3
Pulmón	340	8.0	326	6.9	666	7.4
Linfoma no-Hodgkin	268	6.3	373	7.9	641	7.1
Próstata	238	5.6	258	5.5	496	5.5
Cavidad bucal*	232	5.4	266	5.6	415	4.6
Sarcomas	121	2.8	268	5.7	389	4.3
Laringe	171	4.5	155	3.3	326	3.6
Estómago	150	3.5	154	3.3	304	3.4
Colon-recto	124	2.9	157	3.3	281	3.1
Leucemias	99	2.3	112	2.3	211	2.3
Melanoma	94	2.2	115	2.4	209	2.3
Osteosarcomas	91	2.1	103	2.2	194	2.2
SNC	121	2.8	65	1.4	186	2.1
Enf. de Hodgkin	97	2.3	91	1.9	188	2.1
Encéfalo	21	0.5	154	3.3	175	2.0
Vejiga	76	1.8	83	1.7	159	1.8
Riñón	47	1.1	82	1.7	129	1.5
Primario desconocido	813	19.1	681	14.4	1494	16.6
Otras	468	11.0	566	11.9	1117	12.4
Piel	323	6.4	333	7.0	656	7.3
Total	4 249	47.3	4 735	52.7	8 984	100

\* Se excluyeron los tumores malignos de las glándulas salivales mayores

Imagen 7. Distribución de tumores malignos en hombres atendidos en el INCan. México, 1985-1994.<sup>8</sup>

Tumor maligno	1985-1989		1990-1994		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cérvix invasor	2 916	31.4	3 089	30.0	6 005	30.6
Mama	1 765	19.0	2 266	22.0	4 031	20.6
Cérvix in situ	555	6.0	609	5.9	1 164	5.9
Ovario	333	3.6	407	4.0	740	3.8
Linfoma no Hodgkin	213	2.3	305	3.0	518	2.6
Útero	179	1.9	205	2.0	384	2.0
Pulmón	186	2.0	169	1.6	355	1.8
Tiroides	166	1.8	188	1.8	354	1.8
Sarcomas	132	1.4	186	1.8	318	1.6
Colorrectosigmoide	138	1.5	170	1.7	308	1.6
Melanoma	138	1.5	164	1.6	302	1.6
Estómago	131	1.4	154	1.5	285	1.5
Cavidad bucal <sup>a</sup>	125	1.3	140	1.3	265	1.3
Leucemias	96	1.0	118	1.1	214	1.1
SNC	108	1.2	50	0.5	158	0.8
Osteosarcomas	65	0.7	76	0.7	141	0.7
Vesícula biliar	59	0.6	79	0.8	138	0.7
Vulva/vagina	73	0.8	64	0.6	137	0.7
Primario desconocido	1 018	10.9	745	7.2	1 763	9.0
Otros	438	4.7	650	6.3	1 088	5.5
Piel	426	4.6	434	4.2	860	4.4
Total	9 289	47.4	10 308	53.6	19 597	100

\* Se excluyeron los tumores malignos de las glándulas salivales mayores

Imagen 8. Distribución de tumores malignos en mujeres atendidas en el INCan. México, 1985-1994.<sup>8</sup>

### 3. Etiología y factores de riesgo del cáncer bucal

El cáncer es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones en los genes mediante una amplia gama de mecanismos que involucran también factores no genéticos. Las alteraciones genéticas son específicas de cada tipo de tumor, aunque presentan características comunes. Las mutaciones somáticas están presentes exclusivamente en las células tumorales y las mutaciones germinales son mutaciones hereditarias que existen en todas las células del cuerpo. Muchos de los factores de riesgo han sido extensamente estudiados, entre ellos el consumo de tabaco y alcohol. <sup>9</sup>

El carcinoma de células escamosas se desarrolla “de Novo”; que es a partir de mucosa sana, o siguiendo la secuencia; que es de un estado precanceroso.

Una lesión precancerosa es un tejido previamente alterado que lo hace más vulnerable o susceptible al desarrollo de cáncer. Una condición precancerosa es un estado sistémico generalizado que predispone a un mayor riesgo de padecer cáncer.

El potencial de malignización de los estados potencialmente cancerosos se evalúan histológicamente utilizando los parámetros de displasia epitelial, que 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, como la leucoplasia asociada a tabaquismo, liquen plano atrófico, fibrosis submucosa, eritroplasia, leucoplasia no homogénea idiopática, asociada a tabaquismo y en pacientes con VIH. <sup>10 11 28</sup>

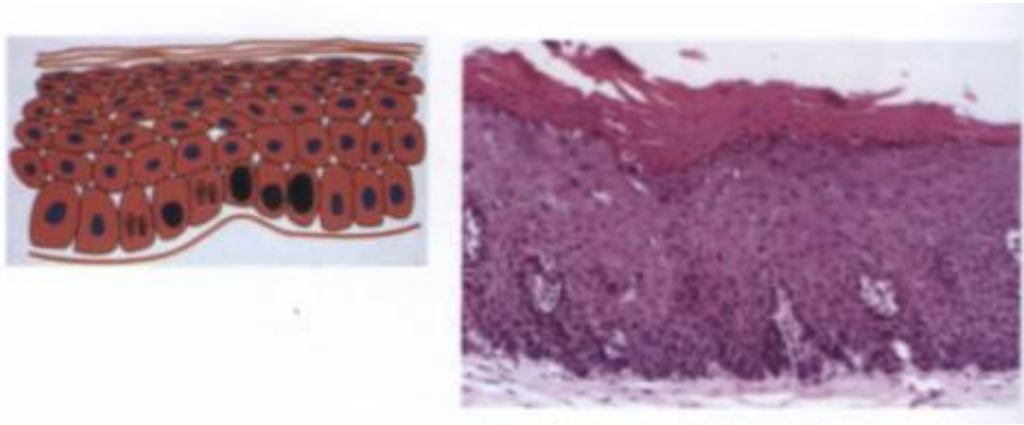


Imagen 9. Esquema y aspecto microscópico de displasia epitelial leve.<sup>23</sup>

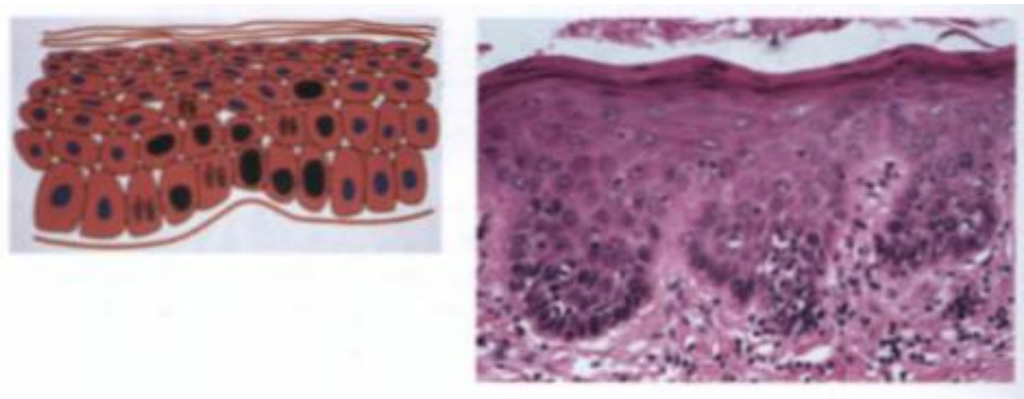


Imagen 10. Esquema y aspecto microscópico de displasia epitelial moderada.<sup>23</sup>

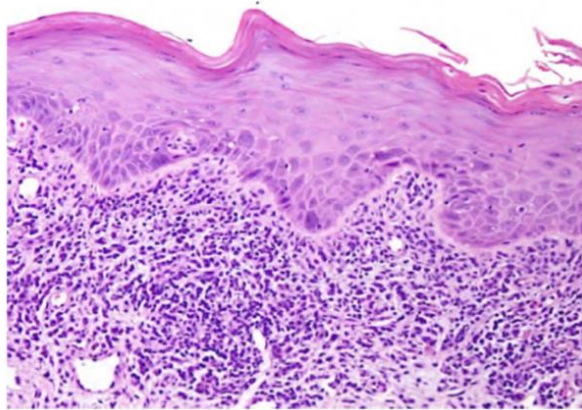


Imagen 11. Displasia epitelial moderada. Bajo riesgo.<sup>28</sup>



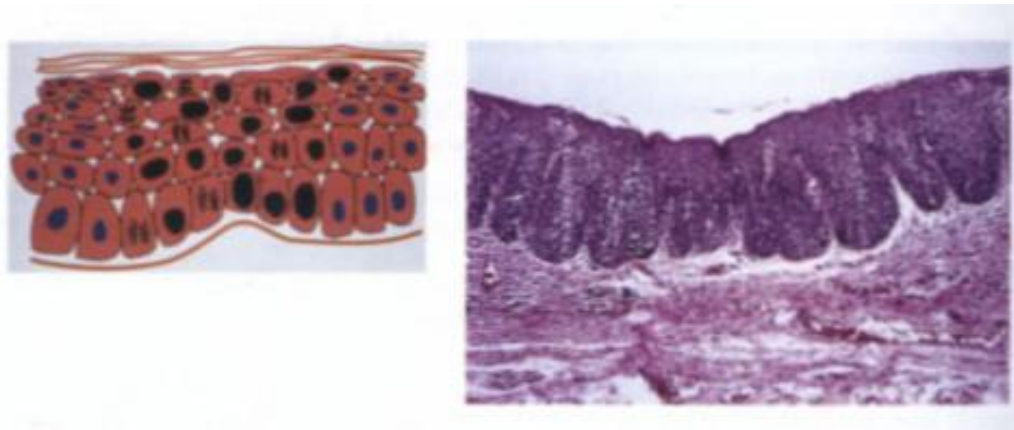


Imagen 12. Esquema y aspecto microscópico de displasia epitelial severa.<sup>23</sup>

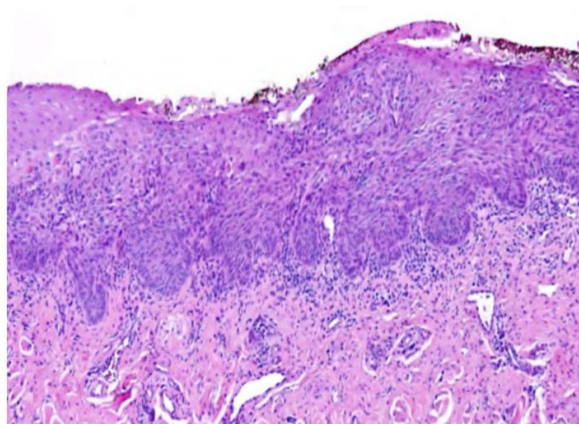


Imagen 13. Displasia epitelial severa. Alto riesgo.<sup>28</sup>

### 3.1 Tabaco

Es el principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y de cáncer oral. Se considera al tabaquismo como la adicción al tabaco provocada, principalmente, por uno de sus componentes activos, la nicotina. La acción de dicha sustancia condiciona el abuso de su consumo, pues la nicotina como tal no es cancerígena pero sí es adictiva. Cuando una persona inhala el humo del cigarrillo, la nicotina que se encuentra en él se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo a través de los pulmones y la mucosa oral y alcanza el cerebro en siete segundos. El humo del cigarrillo entra al organismo por la boca y sale por ésta y por la nariz; esta circulación del humo es una microagresión continua que afecta los dientes, cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales y parte superior del esófago, además de bronquios y pulmones. Por lo general, el humo es inhalado a los pulmones, donde se absorbe gran parte de la nicotina; también se absorbe, en menor medida, a través de la mucosa bucal, plexos sublinguales (4 a 40 %) y de la piel, en cuyo caso la absorción es variable y depende de varios factores como: la temperatura, el pH cutáneo, el grado de humedad, la higiene personal, entre otros. Entre los principales componentes del tabaco se encuentran: N-nitrosamina, N-nitrosornicotina y 4(Metilnitrosamina)-1-(3-Piridil)-1-Butanona. Dichos componentes son los elementos más importantes en la génesis de procesos premalignos y malignos en la cavidad bucal. Hay otros productos que se utilizan para adicionar sabor y olor del cigarrillo que al quemarse generan Benzopirenos (alrededor de 4000) y todos son carcinógenos. Ésta es la famosa brea del cigarrillo. Además, el papel del cigarrillo está compuesto de celulosa y disulfito de potasio, los cuales también son carcinógenos. Los puros y las pipas a menudo se consideran la manera menos dañina de fumar tabaco; sin embargo, aunque no inhalen el humo, los fumadores de puros y pipas tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer en la cavidad oral; 8 de cada 10 pacientes con carcinoma oral de células

escamosas refiere ser fumador de tabaco en sus diversas formas. También se ha observado un efecto sinérgico entre el tabaco y el alcohol.<sup>1 12</sup>

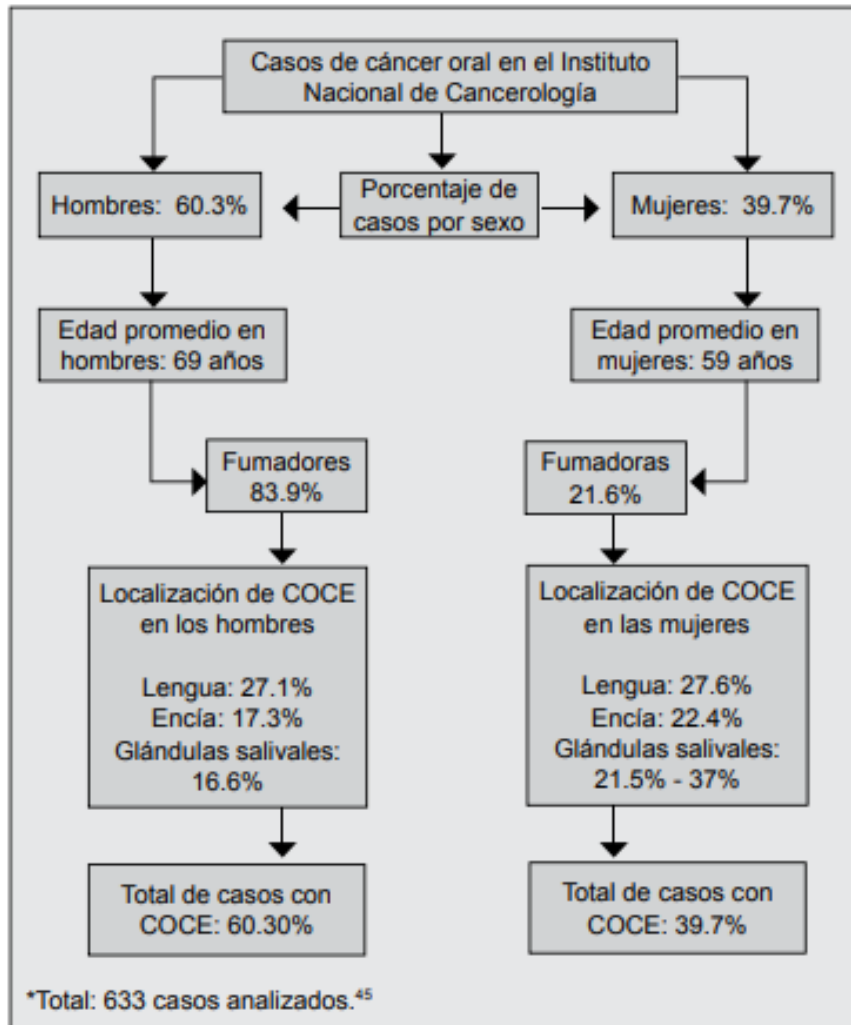


Imagen 14. Relación del carcinoma de células escamosas con el hábito tabáquico por sexo, edad y localización.<sup>13</sup>

### *3.2 Alcohol*

El etanol no es una sustancia carcinogénica, pero sí se asocia a sustancias desencadenantes. Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos del alcohol: actúa como factor químico irritativo local, provoca una disminución del proceso inmunitario, facilita la absorción de otras sustancias carcinogénicas por su efecto cáustico sobre la mucosa bucal y su oxidación a acetaldehído, que interfiere con la síntesis y reparación del ADN. Cuando es alto el consumo de alcohol, el citocromo P450 2E1, también convierte el etanol en acetaldehído con producción de especies reactivas de oxígeno y después el acetaldehído se transforma en acetato por aldehído deshidrogenasas. El alcohol aumenta la permeabilidad de la mucosa oral y permite el paso de otros carcinógenos como el tabaco. Entre las lesiones por alcohol se encuentran las úlceras, erosiones, gingivitis, petequias y lesiones blancas. <sup>9</sup>

### *3.3 Dieta*

Las deficiencias nutricionales, sobre todo de vitaminas y minerales, favorecen el desarrollo del cáncer de la cavidad bucal. La condición nutricional más importante asociada a cáncer bucal es la anemia ferropénica. En el déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio. También la deficiencia nutricional de hierro se acompaña de deficiencias de micronutrientes que favorecen la carcinogénesis bucal. Nutrientes y hábitos alimenticios como las grasas suelen estar más asociadas al cáncer de intestino, páncreas e hígado y carnes rojas fritas o cocinadas con picantes, ya que desprenden sustancias carcinógenas como aminas heterocíclicas. El consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo de

cánceres bucales ya que tienen un efecto protector contra el cáncer gracias al licopeno. <sup>9</sup>

### *3.4 Factores inmunológicos*

En relación con las infecciones virales, se ha detectado ADN del virus del papiloma humano hasta en el 30-50 % de los casos de cáncer bucal. Se considera que la infección es un evento oncogénico precoz, seguido de un largo período de latencia antes de la presencia del carcinoma de células escamosas. El virus herpes también se ha asociado con la carcinogénesis. Los ácidos nucleicos de estos virus se han encontrado en el cáncer de labio, los niveles de anticuerpos al tipo 1 y 2 son más altos en pacientes con cáncer bucal y la seropositividad al virus herpes simple, junto al hábito de fumar, parece incrementar el riesgo de cáncer. En pacientes con infección por VIH/SIDA, el epitelio oral experimenta alteraciones moleculares que aumentan la susceptibilidad a contraer infecciones. Las lesiones orales provocadas por agentes oportunistas ocurren en pacientes con infección por VIH/SIDA, estén o no bajo tratamiento anti-retroviral. El uso prolongado de agentes inmunosupresores como la azatriopina en el tratamiento de la enfermedad de Crohn puede aumentar el riesgo de cáncer de lengua. <sup>9 14 15</sup>

### *3.5 Irritación crónica*

Algunos estudios asocian la relación entre cáncer oral y una dentición en mal estado, prótesis mal ajustadas o antiguas y dientes rotos o astillados. Se refiere a factores que causan erosión en la mucosa. <sup>1</sup>

### *3.6 Factores ambientales*

La exposición solar prolongada presenta un mayor riesgo de desarrollar, principalmente, carcinoma epidermoide de labio, y es más frecuente en personas de piel blanca. Los metales pesados como el cromo, el níquel y el arsénico son carcinógenos para los humanos. <sup>9</sup>

### *3.7 Factores infecciosos*

Las bacterias participan en la carcinogénesis bucal mediante la inducción de inflamación crónica, por interferencia directa o indirecta con el ciclo celular eucariótico y las vías de señalización o por el metabolismo de sustancias potencialmente cancerígenas como acetaldehído que causa mutaciones, daño del ADN y proliferación secundaria del epitelio. Ciertas infecciones bacterianas pueden evadir el sistema inmune o estimular la respuesta inmune que contribuye a los cambios cancerígenos mediante los efectos mutagénicos y estimulantes de las citocinas liberadas por las células inflamatorias como especies reactivas de oxígeno, interleucina-8 (IL-8), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y óxido nítrico. En los carcinomas bucales se han aislado grandes cantidades de *Streptococcus intermedius*, *Prevotella*, *Capnocytophaga* y *Candida albicans*. La *Candida albicans* es la levadura más frecuente de la cavidad bucal. Las nitrosaminas producidas por *Candida* pueden activar protooncogenes específicos. <sup>9</sup>

### *3.8 Factores socioeconómicos y ocupacionales*

El cáncer oral se presenta con mayor frecuencia en personas que pertenecen a grupos socioeconómicos bajos y en personas que viven en zonas desfavorecidas. Se pensaba que una mayor prevalencia de tabaquismo, consumo de alcohol y mala alimentación era la razón de esta distribución desigual, sin embargo, un estado socioeconómico más bajo es un factor de riesgo importante independientemente de su estilo de vida, debido a las ocupaciones, a problemas de malnutrición, al limitado acceso a la atención médica y dental, así como la falta de educación. Existe mayor prevalencia de cáncer oral en trabajadores del ámbito textil, trabajadores de imprentas, manipuladores de material fosforescente para esferas de relojes <sup>15</sup> <sup>16</sup>

### *3.9 Consumo de Maté y Nuez de Areca*

El maté es una infusión de la hierba *Ilex paraguariensis*, cultivada en toda América del Sur. En Argentina, Uruguay, Paraguay y el sur de Brasil, normalmente se bebe muy caliente a través de una pajita de metal. El papel del consumo de alcohol de maté en el aumento del riesgo de cáncer de la cavidad oral está respaldado por estudios epidemiológicos realizados en América del Sur. Un análisis reciente estimó un mayor riesgo confirmando esta asociación. El papel del maté cuando se bebe muy caliente no está demostrado, pero la alta temperatura de esta bebida podría actuar como un cofactor causando irritación crónica a la mucosa oral expuesta. <sup>15</sup> <sup>16</sup>

La nuez de betel, también llamada nuez de areca es una semilla de la palmera de betel. Es una de las plantas más populares del mundo, siendo utilizada por cerca de 600 millones de personas en Asia, África oriental y en las islas del

Pacífico. Existe una costumbre muy popular en Asia y la India, que consiste en mezclar la nuez de betel triturada, con tabaco y otros ingredientes que mejoran su sabor. La mezcla es colocada en una hoja de betel untada con pastas de cal y de catechu, sustancia astringente de origen vegetal. La hoja se pliega para envolver el relleno, y el paquete se coloca en la boca para ser masticado. Estudios epidemiológicos han indicado que esta práctica puede producir dependencia y su uso habitual puede resultar en lesiones pre cancerosas especialmente fibrosis de la mucosa bucal y leucoplasias. La Asociación Internacional de Investigación del Cáncer clasifica a la nuez de betel como un cancerígeno humano del ambiente. Dosis más elevadas pueden causar mareo y hasta la muerte. Los principios activos más importantes de la nuez de betel son la arecaina y la arecolina, alcaloides que son comparables a la nicotina por sus efectos nerviosos, como estimulante, ligeramente embriagador y supresor del apetito. La arecolina también tiene acción broncoconstrictora.<sup>17</sup>

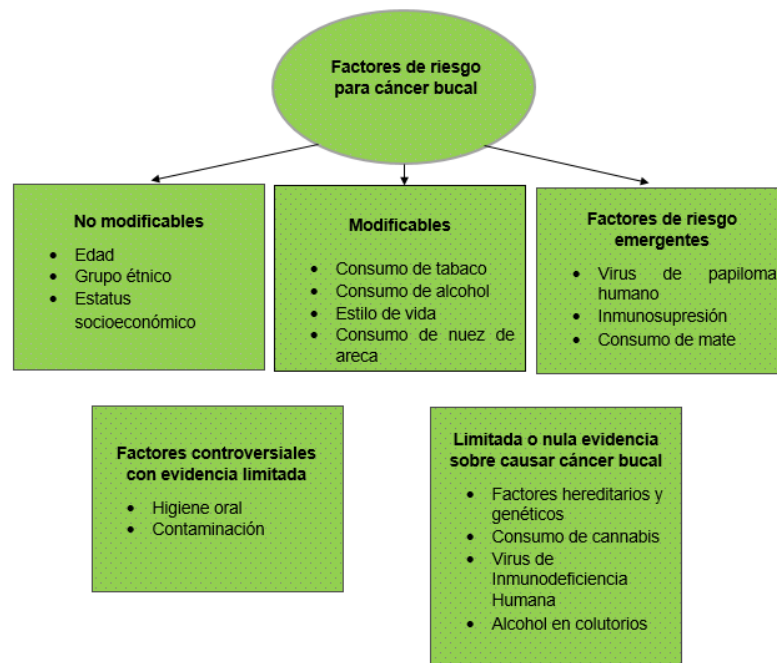


Imagen 15. Esquema de los factores de riesgo implicados en el cáncer oral con evidencia científica y sin evidencia científica.<sup>15</sup>



#### 4. Técnicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer bucal

Realizar exploración oral y un diagnóstico temprano aumenta las posibilidades de detectar la enfermedad en sus primeras etapas. El 30% del cáncer oral y faríngeo se identifican en etapas tempranas y 50% se diagnostican en estados avanzados de metástasis. El examen de detección primario para el cáncer oral consiste en una valoración clínica sistemática de la cavidad bucal. Un examen debe incluir una exploración extraoral que incluye la inspección visual y palpar los nódulos linfáticos regionales, lengua y piso de boca. Los espejos bucales ayudan a ver todas las superficies y para la exploración intraoral se debe realizar la inspección de la zona labial interna, mucosa yugal, encía, lengua, paladar duro y blando y orofaringe. Cualquier anomalía que dure más de 2 semanas debería requerir la toma de biopsia, ya que una lesión puede ser sospechosa de cáncer si persiste más de 3 semanas en boca. Los signos claves son ulceración, induración, infiltración, sangrado y presencia de nódulos. Clínicamente en los estadios primarios las lesiones pueden ser asintomáticas y suelen ser pasadas por alto y en estadios más avanzados podemos encontrar síntomas como sangrado bucal, pérdida de piezas dentarias, dificultad o dolor al deglutir, dificultad para usar dentaduras, aumentos de volumen en el cuello, úlceras que no cicatrizan y lesiones de color blanco, rojo o una mezcla. El diagnóstico definitivo conlleva la realización de una biopsia, que deberá realizarse entre tejidos sanos y con lesión. Un diagnóstico positivo refleja alteraciones premalignas como leucoplasia, eritroplasia o liquen plano, y cáncer oral como neoplasia intraepitelial o carcinoma microinvasivo o invasivo. Genéticamente, no hay ningún marcador fiable para detectar el cáncer por ahora. Existen algunas herramientas que se utilizan como coadyuvantes a la biopsia, como el azul de toluidina o la tinción de lugol, que ayudan a delimitar la zona idónea de resección, así como la citología exfoliativa o la biopsia por aspiración o raspado. <sup>11 18 19</sup>

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda realizar una evaluación dental sistemática y establecer un programa de atención bucodental para mejorar el tratamiento mediante la reducción del riesgo de infección. Esto implica la eliminación de caries dental y extracción de dientes en riesgo con cierre de heridas primarias de 7 a 10 días antes del inicio de la radioterapia, para minimizar el riesgo de osteorradionecrosis asociado a extracciones dentales posteriores a la radiación, y eliminación de todas las causas de lesiones traumáticas en mucosa.

Se utiliza un sistema de estadiaje anatómico a través del cual se describe la extensión a nivel anatómico del tumor primario, así como si ha afectado a nivel de los nódulos linfáticos y si ha producido metástasis a distancia. Hoy en día, se utiliza el sistema TNM desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). Es muy importante el uso de este sistema para establecer un diagnóstico correcto y un adecuado tratamiento. <sup>18</sup>

T (Descripción del tamaño del tumor primario)		N (estado de los ganglios linfáticos regionales)	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.	Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
T0	No hay evidencia de tumor primario.	N0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .	N1	Metástasis a nivel de un solo nódulo linfático ipsilateral de 3 cm o menor.
T1	Tumor de 2 cm de tamaño o menor.	N2	Metástasis a nivel de un solo nódulo linfático ipsilateral entre 3-6 cm de tamaño (2a), metástasis en múltiples nódulos linfáticos ipsilaterales no mayores de 6 cm (2b) o metástasis a nivel de nódulos linfáticos bilaterales no mayor de 6 cm (2a).
T2	Tumor entre 2-4 cm.	N3	Metástasis en un nódulo linfático mayor de 6 cm.
T3	Tumor mayor a 4 cm.	<b>M (metástasis a distancia)</b>	
T4	Tumor invade otras estructuras como: el hueso cortical, seno maxilar, piel, músculo pterigoideo (T4a, T4b).	M0	No hay metástasis a distancia.
		M1	Hay metástasis a distancia.

Imagen 16. Esquema TNM. <sup>24</sup>

Las opciones de tratamiento para los carcinomas orales son variables y dependen de varios factores como del tamaño y localización del tumor primario, el estado de los ganglios linfáticos y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Cuando un paciente presenta un carcinoma oral la supervivencia en estadios tempranos es del 80% y en estadios avanzados es del 35%. Para el tratamiento se debe intentar preservar la máxima estructura sana posible. La radioterapia se utiliza como tratamiento inicial, como coadyuvante a la cirugía o combinada con la quimioterapia. La dosis depende de la localización o tipo de tumor. La radioterapia tiene complicaciones graves que afectan las estructuras orales como glándulas salivales, hueso, dentición y mucosa oral. Existe también un nuevo método terapéutico que se llama braquiterapia, que es un tipo de radiación interna local, que se encuentra en contacto con la masa tumoral a través de unos adaptadores. Es una técnica poco lesiva, que ofrece una radiación menor que la radioterapia externa, así como evitar que llegue a tejidos vecinos sanos gracias a un protector de acrílico. Sin embargo, esta técnica está contraindicada en casos donde el hueso esté afectado, haya pérdida importante de tejido o necesite una gran escisión quirúrgica. El tipo de cirugía depende de si los nódulos cervicales están afectados o no. Si no lo están, basta con extirpar toda la lesión con márgenes de seguridad, además de los ganglios cervicales. El tratamiento puede comprometer la función del habla. Para el tratamiento de lesiones premalignas, se recomienda que aquellas leucoplasias que corresponden a displasia leve, pueden revertirse si el factor de irritación se elimina, mientras que aquellas leucoplasias que presenten displasia moderada o severa sean extirpadas siempre que sea posible. Además de la cirugía, se puede recurrir a terapias no invasivas, como los carotenoides, licopenos, o ácido retinoico. Después del tratamiento se debe prestar especial atención al proceso de curación y posible recurrencia del cáncer oral, y realizar un seguimiento con revisiones al menos dos veces al año. Todo procedimiento dental traumático después de la radioterapia se debe realizar con administración de antibióticos,

así como un tratamiento protésico no traumático en un plazo de 6 a 12 meses.

11 18

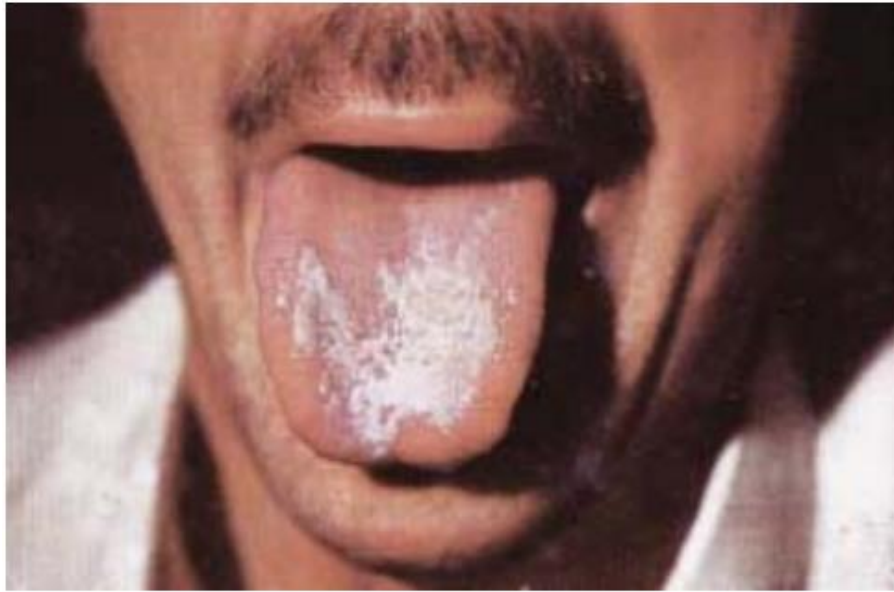
## 5. Características clínico-patológicas del cáncer bucal

### 5.1 Aspectos clínicos de carcinoma de células escamosas

Se entiende por cáncer bucal aquellas neoplasias que se desarrollan a partir de mucosa oral, como labios, comisura labial, mejillas, piso de boca, lengua paladar duro y el istmo de las fauces. Inicia en las células escamosas, de mucosas, piel, revestimiento de órganos huecos y pasajes del tracto respiratorio y digestivo. Suele ser indoloro.

Las presentaciones tempranas más comunes son las leucoplasias y las eritroplasias.

Las leucoplasias varían en su presentación, ya que se pueden observar como áreas maculares planas, lisas y translúcidas, y como placas elevadas, gruesas, firmes y con superficie rugosa o fisurada. Se presenta con mayor frecuencia en la mucosa del carrillo, seguido de piso de boca, comisuras labiales, bordes laterales de la lengua y surcos alveolares.



*Imagen 17. Paciente masculino de 57 años de edad, que muestra extensa lesión leucoplásica de la cara dorsal de la lengua; la lesión, profundamente situada, es de color blanco grisáceo, de bordes precisos y superficie ligeramente rugosa.*<sup>20</sup>



*Imagen 18. Leucoplasia del vestíbulo de la encía inferior en un fumador de cigarrillos. Es una leucoplasia verdadera no solo por clasificación histopatológica, sino también por su aspecto causal. La lesión bien limitada, sobre una mucosa agredida por los componentes del tabaco es irreversible.*

Las eritroplasias suelen ser asintomáticas y se observan como lesiones rojizas y/o con placas blancas focales entremezcladas. Para obtener una biopsia de esta lesión se deben tomar muestras de ambas áreas, rojas y blancas.



*Imagen 19. Eritroplasia del borde y la cara dorsal de la lengua de superficie granular.*

Una lesión exofítica generalmente tiene una superficie que es irregular, fungosa, papilar o verruciforme, y su color puede variar de normal a rojo o a blanco, dependiendo de la cantidad de queratina y vascularidad. La superficie a menudo está ulcerada y el tumor se siente duro a la palpación.

El patrón de crecimiento endofítico tiene un área central deprimida, de forma irregular, ulcerada, con un borde enrollado circundante de mucosa normal, roja o blanca. El borde enrollado resulta de la invasión del tumor hacia abajo y lateralmente debajo del epitelio adyacente. Este aspecto no es exclusivo del carcinoma oral porque las lesiones granulomatosas, como las infecciones

fúngicas profundas, la tuberculosis, la sífilis terciaria, las lesiones orales de la granulomatosis de Wegener o la enfermedad de Crohn y las úlceras traumáticas crónicas, pueden ser similares. La destrucción del hueso subyacente, cuando está presente, puede ser dolorosa o completamente indolora, y se observa en las radiografías como carcomido y transparente con márgenes mal definidos o irregulares. El carcinoma también puede extenderse por muchos centímetros a lo largo de un nervio (invasión perineural).<sup>21</sup>



*Imagen 20. Panorámica recortada que muestra la apariencia de hueso apolillado en un paciente con carcinoma de cresta alveolar.*<sup>22</sup>

Las lesiones en etapas avanzadas se observan como una úlcera indolora, masa tumoral o excrecencia verrucosa. En el piso de boca produce habitualmente fijación de la lengua e imposibilidad de abrir totalmente la boca. Cuando invade la encía hasta maxilar o mandíbula subyacentes puede haber movilidad o pérdida dentaria, mientras que los que penetran profundamente en la mandíbula pueden afectar el nervio dentario, lo que puede ocasionar parestesia de dientes y labio inferior.<sup>23</sup>



Clínicamente presenta un cambio de coloración rojizo o rojo-blancuecino en la mucosa. Muestra también una zona indurada, hemorragias sin causa aparente, zonas ulceradas crónicas y una masa sobreelevada. El 50% de los casos se desarrollan sobre un epitelio previamente alterado. Existen 3 aspectos clínicos principales que son en forma ulcerativa, incipiente o vegetativa y ulcero-cercenada.<sup>1 3 6 7 11 24 25</sup>

- Ulcerativa: Muestra una zona elevada, separada de la parte interior con bordes curvos y base de residuos necróticos. Tiene una base endurecida. La ulceración es la parte visible del cáncer.



*Imagen 21. Carcinoma oral de células escamosas en la cara lateral de la lengua (ulceración exoendofítica)<sup>26</sup>*

- Lesión incipiente o gemación tumoral: Se define como la presencia de células malignas indiferenciadas aisladas o grupos de células pequeñas (hasta cinco células) dispersas en el estroma, a diferentes distancias del frente invasivo. <sup>27</sup>



Imagen 22. Forma incipiente o gemación tumoral. <sup>29</sup>

- Úlcero-cercenada: Muestra necrosis en la parte superior de la yema en el proceso de ulceración. Presenta también fisuras y formas nodulares.

11



*Imagen 23. Forma ulcero-cercenada.* <sup>11</sup>

## 5.2 Características histológicas

Histológicamente se observa como una neoplasia conformada por células epiteliales con un alto grado de atipia nuclear y pleomorfismo. Es común a todas las lesiones la presencia de invasión de tejido conjuntivo subyacente y su posibilidad de erosionar vasos linfáticos y sanguíneos, haciendo posible su metástasis. Su variedad histológica se relaciona con el grado de diferenciación que presentan las células tumorales y la similitud entre la arquitectura del tejido y el epitelio estratificado normal. Los tumores que producen cantidades importantes de queratina y rasgos de maduración desde las células basales se consideran bien diferenciados. Los tumores que producen escasa o nula queratina, pero el epitelio es reconocible como plano estratificado se consideran moderadamente diferenciados. Los tumores que no producen queratina y tienen poco parecido al epitelio plano estratificado se designan como poco diferenciados. Los carcinomas del labio inferior tienden a ser bien diferenciados; los que se presentan en los bordes laterales de la lengua suelen ser moderadamente diferenciados y los que afectan región amigdalina tienden a ser poco diferenciados. El comportamiento biológico depende de varios factores como estructuras anatómicas, vías de drenaje linfático y grado de diferenciación. <sup>23</sup>

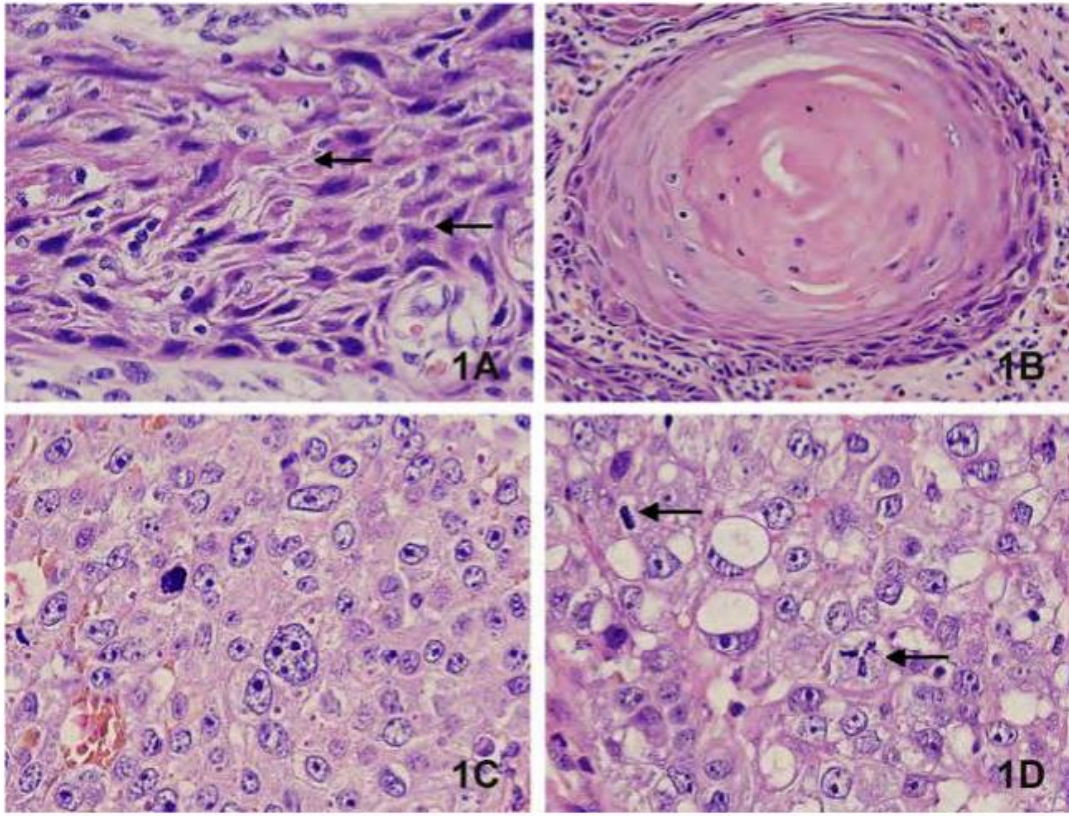


Imagen 24. Histopatología. 1A) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de lengua. Se observan puentes intercelulares (desmosomas) uniendo las células tumorales entre sí (flechas). 1 B) Carcinoma epidermoide bien diferenciado de piso de boca. Perla córnea con la típica tendencia a la queratinización central. 1C) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de encía. Los núcleos presentan tamaños y formas muy diferentes y los nucleolos son prominentes y con frecuencia múltiples. 1D) Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de encía. Se advierten dos figuras de mitosis (flechas), la de la derecha atípica. (HE, 40x).<sup>28</sup>

### 5.3 Localización

Las localizaciones varían dependiendo el género y ubicación geográfica, sin embargo, algunas áreas parecen ser relativamente inmunes, mientras que otras parecen ser especialmente proclives a la aparición del cáncer bucal.

El labio inferior es el sitio más propenso con un 35% de incidencia a nivel mundial. En el interior de la cavidad bucal, las caras laterales y la cara ventral de la lengua y piso adyacente de la boca son los más propensos con una incidencia del 25% y 20% respectivamente, seguidos por la parte posterior del paladar blando en un 15%. Con menor frecuencia se observa en el surco gingivoalveolar y en la mucosa del carrillo, en los cuales se reporta una incidencia del 4% y 1% respectivamente.<sup>23</sup>



### 5.3.1 Labio inferior

Es mucho más frecuente en hombres que en mujeres, presentándose más comúnmente en pacientes de 50 a 80 años. En su mayoría, se presenta en los bordes de bermellón del labio y rara vez en la línea media. En casi todos los casos las lesiones se ven precedidas por queilitis actínica, intervalos de ulceración y formación de costras recidivantes. Suelen ser bien diferenciados y tardan en producir metástasis. Suelen metastatizar primero a los ganglios linfáticos submentonianos regionales y a los ganglios digástricos y cervicales.

23



Imagen 25. Carcinoma de células escamosas en labio inferior. <sup>21</sup>

### 5.3.2 Lengua

Los bordes laterales de la lengua forman parte de la zona intraoral en forma de U y son zonas anatómicas de alto riesgo para el carcinoma de células escamosas. También abarca las partes anteriores, derecha e izquierda del piso de boca, triángulo retromolar y áreas adyacentes del paladar blando. El dorso de la lengua y paladar duro parecen ser relativamente resistentes al inicio de nuevas lesiones. Las lesiones tempranas de la superficie lateral de la lengua suelen estar en los tercios medio y posterior. Normalmente se desarrolla inicialmente como áreas de leucoplasia con bordes elevados. Las lesiones avanzadas se ulceran y producen induración extensa del tejido circundante, por lo que suelen ocasionar inmovilidad de la lengua y alteración del habla. La mayoría de las lesiones del borde lateral de la lengua son carcinomas moderadamente diferenciados. La metástasis se presenta tempranamente en el curso de la enfermedad y se extiende a ganglios linfáticos submandibular y cervical profundo.<sup>23</sup>



Imagen 26. Carcinoma de células escamosas y eritroplasia en borde lateral de la lengua.<sup>29</sup>



### 5.3.3 Piso de boca

La mayoría de las lesiones en piso de boca se localizan en áreas anteriores contiguas a las carúnculas. El aspecto clínico de las lesiones tempranas empieza como un área de eritroplasia que evoluciona a ulceración central de forma irregular. Cuando las lesiones avanzan, el área se convierte en nodular e indurada, invadiendo tejidos profundos. En estas lesiones se puede observar fijación de la lengua y extensión sobre la encía. La mayoría de las lesiones en esta área son moderadamente diferenciadas y metastatizan al triángulo submandibular y ganglios linfáticos de la cadena yugular superior.<sup>23</sup>



*Imagen 27. Carcinoma de células escamosas que crece en la parte media del piso de boca, junto a la cara ventral de la lengua, en este paciente de 55 años de edad.*

#### 5.3.4 Paladar blando

Se presenta con mayor frecuencia en sus regiones posterolaterales adyacentes a los pilares del istmo de las fauces. Las lesiones son habitualmente eritroplásicas con una mezcla de áreas que semejan a placas rojas y blancas. La invasión suele producirse antes de ser visible la ulceración. La mayoría de estas lesiones son moderadamente o poco diferenciadas y metastatizan a ganglios linfáticos cervicales y yugulares.<sup>23</sup>

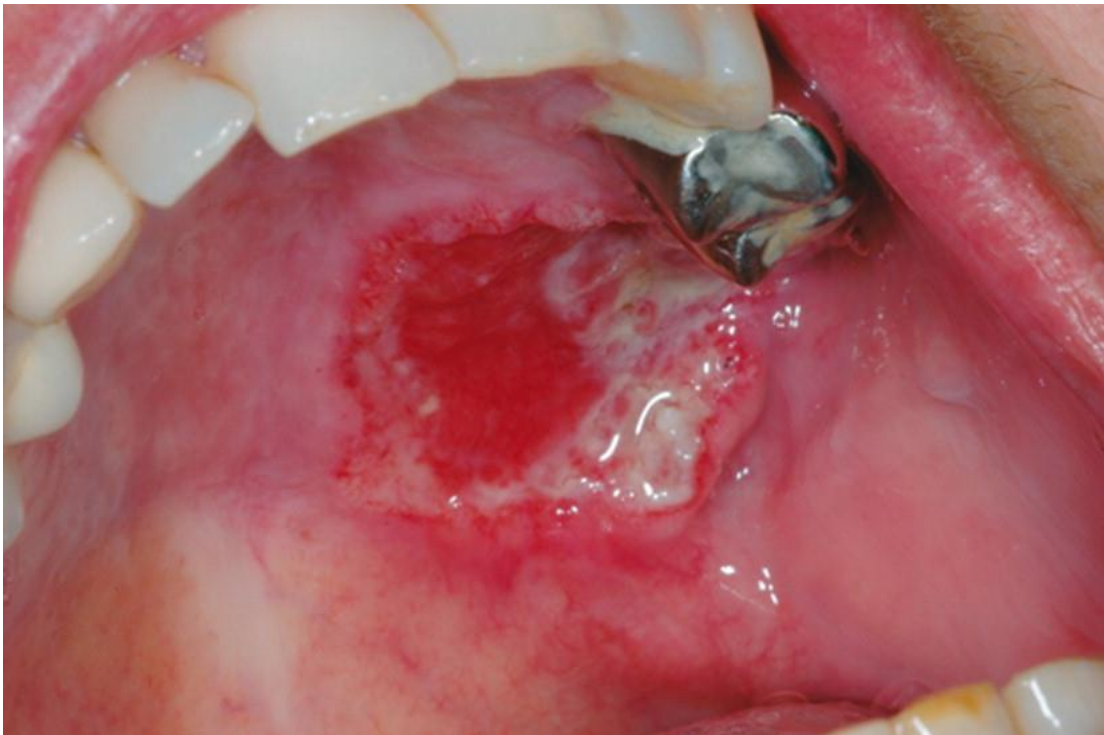


Imagen 28. Carcinoma de células escamosas de la parte izquierda del paladar blando y duro.<sup>29</sup>

### 5.3.5 Encía

La mandíbula se afecta más a menudo que el maxilar y la mayoría de las lesiones inician en áreas posteriores. Suelen ser lesiones bien diferenciadas e invaden hueso subyacente por medio de la membrana periodontal. Pueden ocasionar amplia movilidad y pérdida pronta del diente en ausencia de enfermedad periodontal. Suele metastatizar a los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales.<sup>23</sup>



Imagen 29. Carcinoma vegetante de la arcada gingival mandibular derecha.<sup>29</sup>

### 5.3.6 Carrillos

Las lesiones suelen presentarse con forma de úlceras situadas a lo largo de la línea oclusal y están asociadas con una induración periférica por invasión de estructuras más profundas. Son lesiones moderadamente diferenciadas y metastatizan a ganglios linfáticos submandibulares.<sup>23</sup>



Imagen 30. Carcinoma de células escamosas de la mucosa bucal.<sup>29</sup>

## 6. Microambiente tumoral

### 6.1 Metabolismo de células tumorales

La carcinogénesis es el mecanismo mediante el que se desarrolla una neoplasia maligna y es el resultado de alteraciones moleculares en nuestro ADN. Los protooncogenes son secuencias génicas que codifican proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación celular. Por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico se convierten en oncogenes, que codifican oncoproteínas. Estos oncogenes por variaciones en secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. La iniciación o activación de un tumor inicia cuando el ADN de las células se daña por exposición a factores carcinógenos. La promoción tumoral es la expansión clonal selectiva de células malignas asociadas a proliferación celular. La progresión del tumor se hace cuando los factores de iniciación y de promoción coinciden. Los factores de crecimiento estimulan la proliferación de células normales e intervienen en la tumorigénesis. Los receptores de crecimiento son proteínas transmembrana que se activan cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico. Las versiones oncogénicas tienen activaciones persistentes que no necesitan unirse a su factor de crecimiento correspondiente. En el cáncer oral, uno de estos receptores es el factor de crecimiento epidérmico, que se une a ErbB1 y el factor de diferenciación neural se une a ErbB3 y ErbB4. El reloj de ciclo celular se descontrola en todos los tipos de cáncer. La progresión ordenada de las células en diferentes fases del ciclo depende de ciclinas, quinasas y sus inhibidores. Los genes supresores de cáncer están implicados en la regulación de la expresión génica, control del ciclo celular, programación de muerte celular y estabilidad

del genoma; la falta de actividad de estos genes genera una proliferación incontrolada de la célula y esto lleva al desarrollo de neoplasias. Entre estos genes tenemos el gen Rb, que es el gen supresor de tumores, quien con la proteína pRB frena el progreso de la célula desde la fase G1 hasta la fase S. la proteína se inactiva al recibir estímulos del factor de crecimiento; el gen p53 que codifica una fosfoproteína nuclear actuando como regulador negativo de la proliferación celular y como factor de transcripción interrumpiendo el ciclo celular e induciendo a la apoptosis; el gen p73 que también detiene el ciclo celular y provoca apoptosis; y los genes BRCA1 y BRCA2 que son supresores del cáncer. Existe el gen FHIT que se ha encontrado en los casos más recientes de carcinomas en cabeza y cuello, pero aún se sigue estudiando su papel y función. La apoptosis se puede realizar por mecanismo extrínseco, donde los ligandos de muerte se unen a un receptor de muerte como el TNFR1, la proteína Fas y los ligandos TNF y Fas (FasL), y el intrínseco que se da por estímulos internos como daño irreparable, hipoxia o estrés oxidativo severo. <sup>10 30</sup>

Para que estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente deben darse dos eventos fundamentales, que son comunes a todos los tipos tumorales:

### *6.1.1 Inestabilidad genómica*

Se manifiesta como grandes aberraciones cromosómicas y cambios en la ploidia, aunque también pueden observarse pequeños cambios a nivel nucleotídico, con inserciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos. Las aberraciones cromosómicas ocurren temprano durante la transformación maligna, mientras que la inestabilidad genómica promueve la adquisición de capacidades que favorecen la progresión tumoral.

En células normales existen varios mecanismos que controlan la acumulación de mutaciones que ocurren de manera espontánea: la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y la eventual destrucción de una célula muy dañada mediante apoptosis. Las células tumorales acumulan mayor cantidad de mutaciones debido a que la tasa de mutaciones en ellas es mayor, producto de una mayor sensibilidad a agentes mutagénicos o por fallas en uno o más puntos de la maquinaria de control de la integridad genética ocasionadas por mutaciones en genes supresores de tumor o reparadores del ADN, por lo que la célula defectuosa no es destinada a senescencia o apoptosis.

A pesar de que las mutaciones varían entre distintos tipos de tumores, su cantidad y presencia en el genoma tumoral ha demostrado que la inestabilidad genómica es inherente a los tumores. Esta finalmente, aumenta la probabilidad de que ocurran mutaciones en oncogenes que generan las capacidades que mejoran su sobrevivencia.<sup>31</sup>

### *6.1.2 Inflamación tumorigénica*

Los tejidos normales del organismo están compuestos por distintos tipos de células. En el caso de los tumores, interactúan con las células malignas un conjunto de células que colaboran al crecimiento tumoral, dando el soporte funcional y nutricional, estableciendo lo que se ha denominado el microambiente tumoral. Dentro de estas, se encuentran fibroblastos anormales, células endoteliales y del sistema inmune innato y adaptativo.

Durante este proceso se produce un estado de inflamación crónica mediado principalmente por macrófagos y células cebadas que infiltran el tumor y que producen factores que promueve el crecimiento tumoral en todas sus etapas. La inflamación promueve la iniciación tumoral al generar un estrés genotóxico, que favorecen nuevas mutaciones, participa en la promoción al inducir la

proliferación tumoral y a la progresión tumoral al incrementar la angiogénesis alrededor del tumor y la invasión tisular al favorecer la extravasación celular, lo que facilita el desarrollo de metástasis. <sup>31</sup>

## 6.2 Efecto Warburg

El aumento de la glicolisis es una característica clásicamente descrita en tumores. Algunas células cancerosas muestran contrariamente una inhibición de esta vía, fenómeno dependiente de la interacción con otras células del tumor o del estroma altamente glicolíticas. La glicolisis o vía de Embden-Meyerhof-Parnas hace referencia a la ruta metabólica por la cual, la glucosa es degradada en una serie secuencial de 10 reacciones enzimáticas para dar dos moléculas del compuesto de tres carbonos piruvato. Se considera a esta vía como clave, o incluso la única en determinados tipos celulares para la obtención de energía, conservándose en este proceso parte de la energía libre liberada a partir de glucosa en forma de ATP y NADH. Funciona en ausencia de O<sub>2</sub>, y está altamente conservada tanto en el número como en los mecanismos implicados en la mayoría de los organismos. Por ello, se considera como la vía más antigua existente para la obtención de energía a partir de moléculas orgánicas, que apareció en el curso de la evolución antes de la acumulación de O<sub>2</sub> en cantidades importantes hace unos 2 mil millones de años. <sup>32</sup>

Las mutaciones oncogénicas pueden provocar la absorción de nutrientes, particularmente glucosa, que cumplen o exceden las demandas bioenergéticas del crecimiento y la proliferación celular. Las células malignas tienden a "fermentar" glucosa en lactato incluso en presencia de oxígeno suficiente para soportar la fosforilación oxidativa mitocondrial. Warburg originalmente planteó la hipótesis de que las células malignas desarrollan un



defecto en las mitocondrias que conduce a una respiración aeróbica deteriorada y posterior dependencia del metabolismo glucolítico. Sin embargo, el trabajo posterior mostró que la función mitocondrial no se ve afectada en la mayoría de las células cancerosas, lo que sugiere una explicación alternativa para la glucólisis aeróbica en las células malignas. Para producir dos células hijas viables en la mitosis, una célula en proliferación debe replicar todos sus contenidos celulares. Esto impone un gran requerimiento de nucleótidos, aminoácidos y lípidos. Durante el crecimiento, la glucosa se usa para generar biomasa y producir ATP. Aunque la hidrólisis de ATP proporciona energía libre para algunas de las reacciones bioquímicas responsables de la replicación de la biomasa, estas reacciones tienen requisitos adicionales. Una molécula de glucosa puede generar hasta 36 ATP, o 30 ATP y 2 NADPH o proporcionar 6 carbonos para la síntesis macromolecular. Por lo tanto, una sola molécula de glucosa puede proporcionar cinco veces el ATP requerido.

33

El control de la glicolisis es ejercido principalmente a través de mecanismos que afectan a aquellas reacciones de la vía consideradas irreversibles, catalizadas por los enzimas hexoquinasa (HK), fosfofructoquinasa (PFK) y piruvato quinasa (PK) -siendo estos dos últimos específicos de la ruta-, como así también regulándose en algunos casos la entrada del azúcar y la salida de lactato, derivado reducido del piruvato que posibilita la regeneración del NAD<sup>+</sup>. La heterogeneidad de las enzimas de la vía glicolítica, resultante de la existencia de distintos genes, con variantes en la maduración de sus correspondientes RNA, con diferencias en los niveles de expresión o con modificaciones post-traduccionales, da bases para la flexibilidad metabólica de esta vía. Los cambios en las propiedades cinéticas de las enzimas, en respuesta a las interacciones alostéricas o en la estabilidad de los mismos, aseguran la adaptación de la vía a las necesidades funcionales de un tejido específico y de una población celular determinada incluso en un mismo tejido, posibilitando la interacción sinérgica entre las células implicadas.<sup>32</sup>

Las características de dependencia de la glicolisis mencionadas en el metabolismo tumoral han posibilitado el desarrollo de métodos para el diagnóstico del cáncer humano, como lo es la tomografía por emisión de positrones tras la administración del análogo de glucosa parcialmente metabolizable [18F]-fluoro-2-desoxiglucosa y detección de su alta captación.

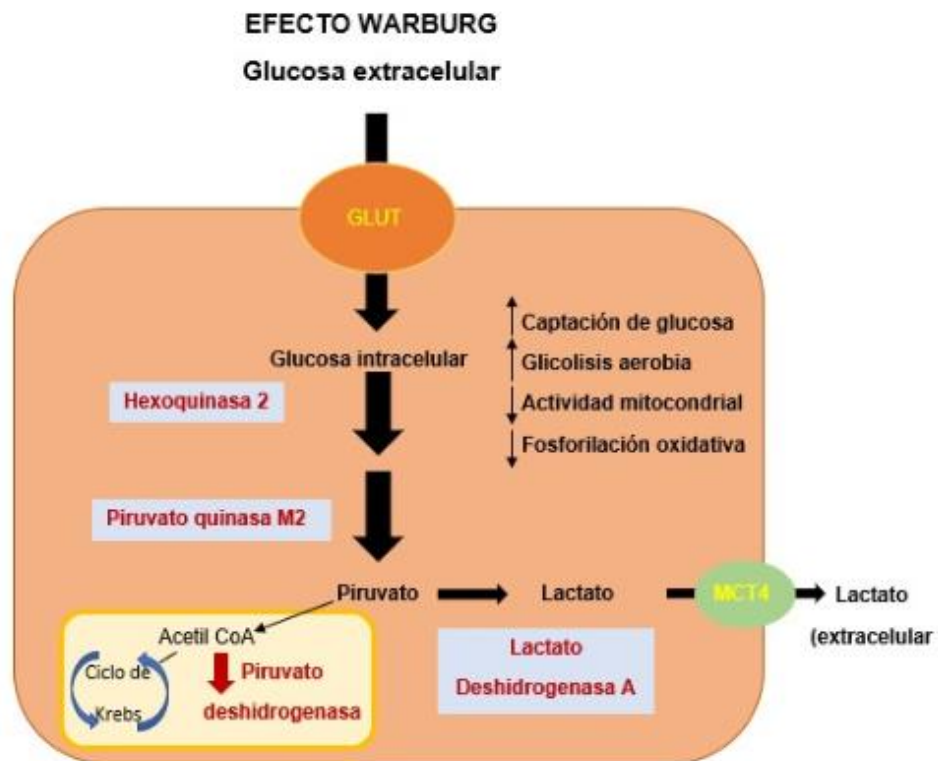


Imagen 31. Fenotipo tumoral glicolítico.

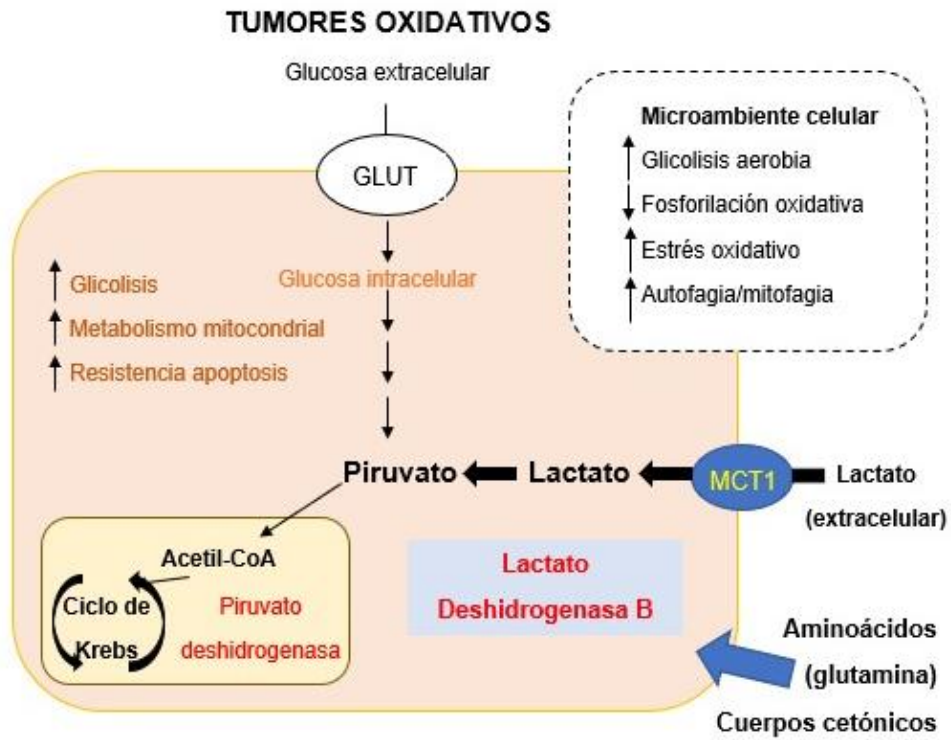


Imagen 32. Fenotipo tumoral respiratorio

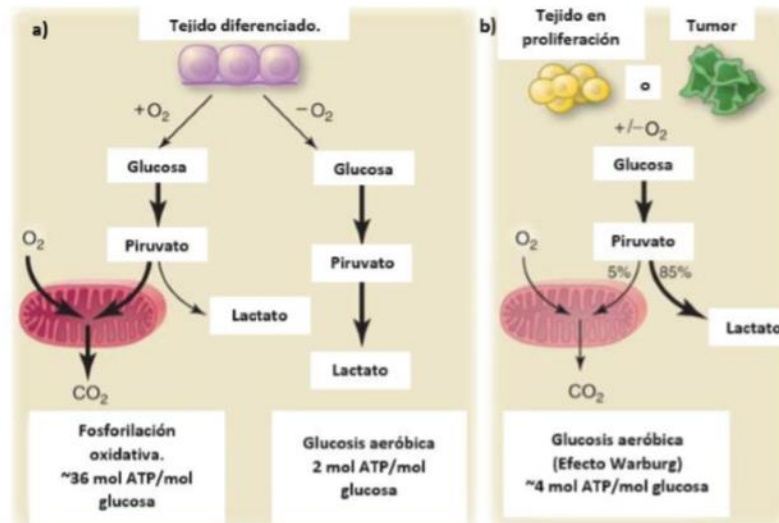


Imagen 33. Esquema del efecto Warburg y el metabolismo de la glucosa.<sup>33</sup>

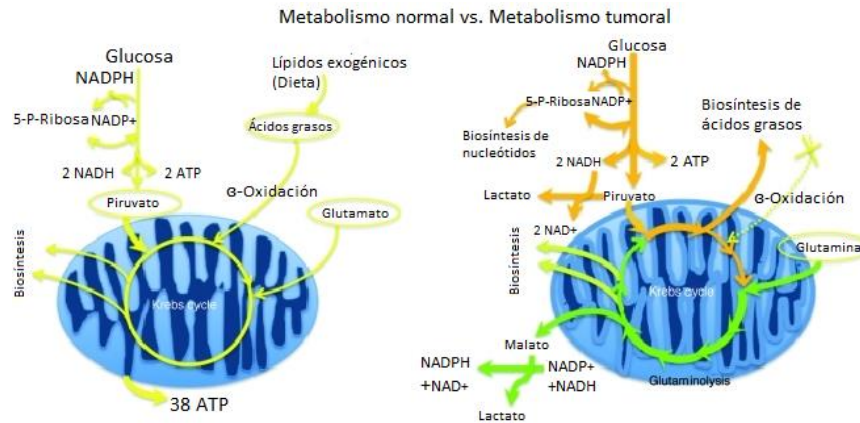


Imagen 34. Esquema comparativo entre el metabolismo del tumor y las células normales. Los principales precursores anapleróticos en células normales y tumorales se muestran en óvalos. En las células tumorales, la glucosa apoya el crecimiento celular a través de nucleótidos y biosíntesis de lípidos. Alrededor del 90% de R5P y 60% de los ácidos grasos son derivados de glucosa. La glutamina apoya las células a través de la anaplerosis del ciclo Krebs y la regeneración de NADPH, acompañada de la producción de lactato. Alrededor del 60% del lactato es de glutamina derivado. <sup>34</sup>

### 6.3 Hipoxia, acidosis y lactosis

Se ha demostrado que el microambiente de las células epiteliales premalignas inevitablemente desarrolla hipoxia y acidosis. Estas condiciones sirven como fuerzas selectivas que gobiernan la adaptación celular durante la etapa tardía de la evolución del tumor, lo que explica la extrema variabilidad en los patrones de expresión génica. La presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) dentro del tumor es con frecuencia más baja que el tejido normal circundante. Hipoxia intratumoral se asocia con un mayor riesgo de propagación local, metástasis, fracaso del tratamiento y la mortalidad para el paciente. La hipoxia selecciona células con una adaptación metabólica fundamental en la que la glucólisis se desacopla de la cadena respiratoria y se convierte en la principal fuente de producción de ATP. La hipoxia también aumenta la resistencia de las mitocondrias de células tumorales a la apoptosis al actuar como una presión selectiva sobre las vías apoptóticas mitocondriales. <sup>34</sup>

El medio hipóxico activa una cascada señalizadora que induce o reprime la transcripción de muchos genes implicados en la angiogénesis, la metástasis, el metabolismo de la glucosa y la supervivencia/muerte celular. El responsable de esta respuesta es un factor de transcripción heterodimérico, el factor inducible por hipoxia (HIF1), que consiste en una subunidad alfa, sensible al oxígeno (HIF- $\alpha$ ) y una subunidad constitutiva beta (HIF- $\beta$ ), que facilita la adaptación a la privación de oxígeno. El HIF es un regulador positivo del crecimiento tumoral y su inhibición produce la supresión tumoral. En muestras tumorales de pacientes, el HIF se encuentra elevado, elevación que se relaciona con mal pronóstico. La identificación de nuevas moléculas dirigidas a la terapia del cáncer, está dando énfasis a las moléculas pequeñas para inhibir eficientemente las vías señalizadoras alteradas en el cáncer. <sup>35</sup>

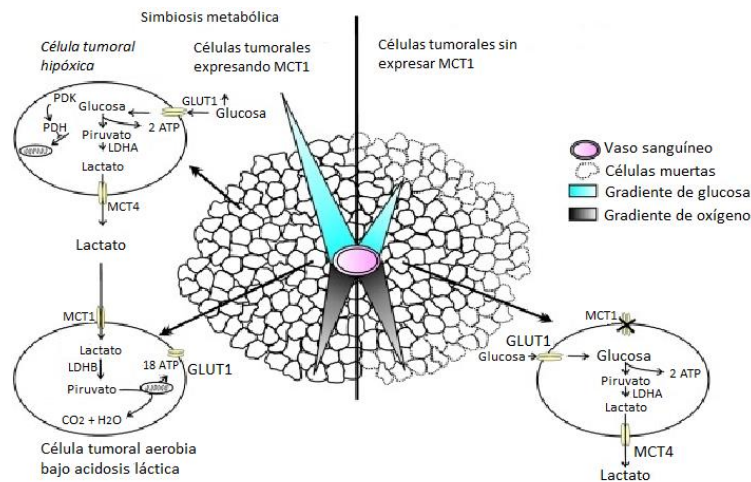


Imagen 35. Representación esquemática modificada del microambiente tumoral en el que inevitablemente se forman gradientes de glucosa y oxígeno, con las concentraciones más altas cerca de los vasos sanguíneos. Lado izquierdo: se representa la simbiosis metabólica, con el transportador de lactato MCT1 jugando un papel clave. Bajo acidosis láctica, las células tumorales aeróbicas expresan MCT1 y toman preferentemente lactato, que se transforma en piruvato. Este metabolito entra en las mitocondrias para producir ATP, permitiendo que las células tumorales más distantes de los vasos sanguíneos adquieran glucosa y, en consecuencia, produzcan ácido láctico. Lado derecho: la simbiosis metabólica se interrumpe mediante la inhibición de la expresión MCT1. Las células tumorales aeróbicas toman glucosa; las células tumorales más distantes de los vasos sanguíneos no pueden consumir glucosa y, en consecuencia, mueren. HIF-1, factor 1 inducible a la hipoxia; MCT1, transportador de monocarboxilato 1; GLUT1, transportador de glucosa 1; LDHA, lactato deshidrogenasa A; PDH, piruvato deshidrogenasa quinasa; PDH, piruvato deshidrogenasa; MCT4, Transportador de monocarboxilato 4. <sup>34</sup>

El microambiente tumoral está en constante flujo. Los tumores sólidos pueden volverse regionalmente ácidos por períodos de tiempo variables. El desarrollo de acidosis en el microambiente tumoral depende de la perfusión sanguínea y del metabolismo glucolítico de las células cancerosas.

La perfusión sanguínea reducida aumenta el metabolismo anaeróbico dando como resultado la producción de ácido láctico. Incluso en presencia de oxígeno, las células malignas utilizan preferentemente la glucólisis para la producción de energía generando una gran cantidad de ácido láctico.

Los tumores se caracterizan por su bajo pH intersticial. En los tejidos normales el pH oscila entre 7.0 y 7.4; en el microambiente tumoral se encuentra un pH de 5.5 a 6.8. Cuando los niveles de pH disminuyen, el microambiente se vuelve tóxico para las células adyacentes pero no para las células tumorales, debido a que estas desarrollan mecanismos de supervivencia. Se ha asociado la hipoxia a la acidosis, aunque esta última puede presentarse en el microambiente tumoral aún en condiciones de normoxia. El pH extracelular en tejidos tumorales es ácido con unos niveles que oscilan entre 6.7 y 7.1, mientras que en tejidos normales es de 7.4. La acidificación del pH extracelular incrementa el potencial metastásico, ya que promueve la angiogénesis, crecimiento independiente del anclaje, inestabilidad genética e invasión. También limita la capacidad “tampón” del bicarbonato extracelular que promueve la remodelación, de la matriz extracelular y la estimulación de enzimas proteolíticas que facilitan la invasión y diseminación. El microambiente tumoral es un medio complejo de células cancerosas, células del estroma, células inmunes infiltrantes y vasos sanguíneos. Como está en constante flujo acidótico, se hace evidente que los efectos de la acidosis en la biología de las células tumorales deben considerarse en términos agudos *versus* crónicos. Durante la carcinogénesis, las variaciones del pH alteran procesos celulares bioquímicos y biológicos como producción de ATP y función de enzimas, favoreciendo la proliferación, migración, invasión y metástasis. 36 37 38 39 40 41

La acidosis entonces resulta del aumento de la glicólisis, con la producción de piruvato y reducción a ácido láctico, por lo que los niveles de éste último aumentan, teniendo como resultado que el pH disminuya. <sup>42</sup>

## 6.4 Crecimiento tumoral

Se describen 6 características compartidas por las células tumorales adquiridas en los diversos tipos celulares por distintos mecanismos y eventos durante el proceso carcinogénico, en las cuales su desarrollo se ve favorecido por la inestabilidad genómica.<sup>38</sup>



Imagen 36. Características de las células tumorales. Modificado de Hannahan y Weinberg 2011.<sup>31</sup> Esta ilustración abarca las seis capacidades distintas propuestas originalmente en el 2000. La última década ha sido testigo de un progreso notable hacia la comprensión de los fundamentos mecánicos de cada señal de identidad.<sup>38</sup>



#### *6.4.1 Independencia de señales de crecimiento*

A diferencia de los tejidos normales, se pierde la homeostasis que regula cuidadosamente la entrada al ciclo y división celular y por ende, el número de células; la arquitectura y función del tejido. Este evento permite la activación consecutiva de vías de señalización intracelular que regulan la progresión a través del ciclo celular, el crecimiento de la célula, favoreciendo la supervivencia celular.

#### *6.4.2 Insensibilidad a estímulos que inhiben el crecimiento*

La tasa de proliferación aumentada de las células tumorales también se encuentra favorecida por la evasión de los mecanismos de regulación negativa de la división celular, controlados por genes supresores de tumor. Estos genes actúan a distintos niveles, limitando el crecimiento tumoral y la proliferación.

#### *6.4.3 Evasión de apoptosis*

El crecimiento tumoral no solo depende de cuánto se dividen las células que lo componen sino que también está condicionado por la tasa de muerte celular. La disminución del número de células ocurre principalmente por apoptosis, un mecanismo normal que mantiene la homeostasis tisular. La apoptosis es regulada por diversos estímulos, los que confluyen en vías moleculares comunes y que culminan con la activación de un grupo de cisteínas proteasas

llamadas caspasas, las que llevan a cabo la degradación celular hasta formar pequeños cuerpos apoptóticos que son fagocitados por otras células.

#### 6.4.4 *Invasión y metástasis*

La mayor parte de las muertes asociadas a tumores sólidos se deben a la diseminación a distancia de las células tumorales y del consecuente desarrollo de metástasis. Del tumor primario, sólo algunas células adquieren mutaciones que les permiten desarrollar el potencial de invadir el tejido que las rodea (invasión) y posteriormente sitios distantes (metástasis). Dentro de estas mutaciones, la mejor caracterizada es la que provoca la disminución de la expresión de E-cadherina en carcinomas, una proteína fundamental en la adhesividad con otras células y con la matriz extracelular por lo que las células tumorales pierden el anclaje al epitelio.

#### 6.4.5 *Activación de un potencial de replicación inmortal*

Cuando las células alcanzan el límite de Hayflick que es el número limitado de divisiones celulares, pueden entrar en dos estados no proliferativos que son la senescencia y la muerte por apoptosis. Solo algunas células del organismo como las células germinales reproductivas pueden sobrepasar este límite y dividirse de manera indefinida, al igual que las células tumorales en un proceso denominado inmortalización.

#### 6.4.6 *Angiogénesis sostenida.*

En el cáncer, la estimulación de la angiogénesis favorece el crecimiento tumoral y la metástasis. La pérdida de este balance en el tejido tumoral favorece el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de células precursoras endoteliales. El crecimiento tumoral genera hipoxia local que funciona como estímulo para la producción de citocinas angiogénicas como VEGF factor de crecimiento de fibroblastos 2 y factor de necrosis tumoral alfa entre otras.

#### 6.4.7 *Reprogramación del metabolismo energético*

En condiciones normales aeróbicas, las células procesan glucosa hasta su degradación completa de dióxido de carbono en la mitocondria. En células tumorales, ciertas mutaciones y la presencia de un medio pobre en oxígeno conducen al efecto Warburg previamente descrito.

#### 6.4.8 *Evasión de la destrucción inmune.*

Cuando se desarrollan clones tumorales, esos son normalmente detectados y eliminados por mecanismos inmunológicos que incluyen el sistema inmune innato como monocitos macrófagos, células NK, etcétera y adaptativo como inducción de linfocitos T y B. Fallas en la inmunovigilancia tumoral podría explicar la mayor incidencia de ciertos tipos de tumores en individuos inmunocomprometidos.

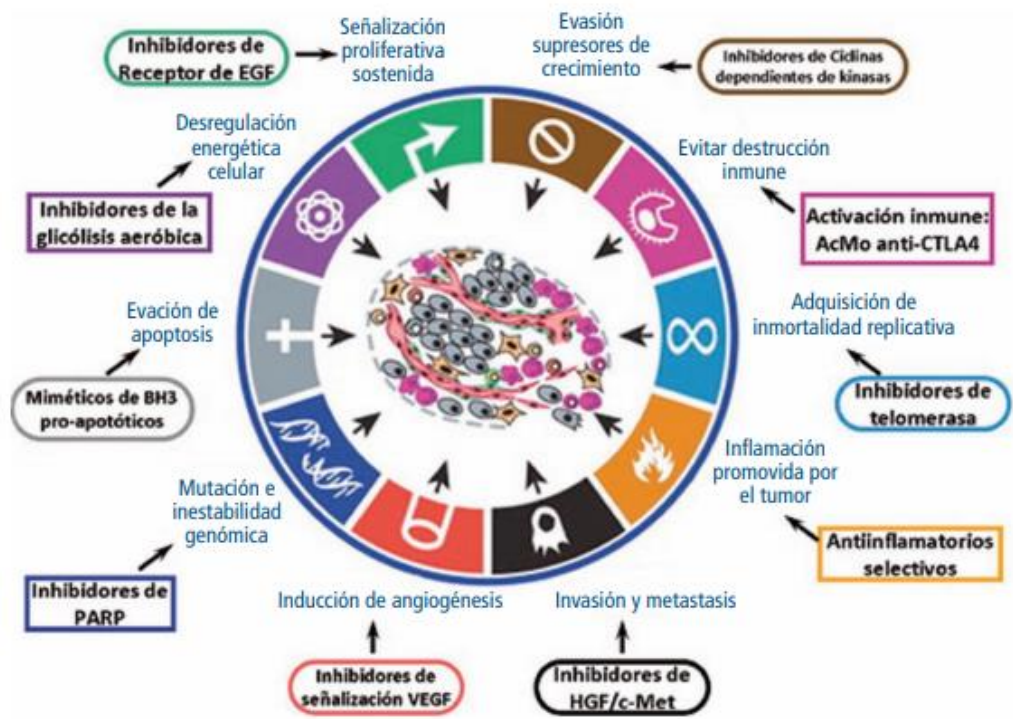


Imagen 37. Enfoques terapéuticos de los sellos distintivos del cáncer. Modificado de Hannahan y Weinberg 2011.<sup>31</sup> Los medicamentos que interfieren con cada una de las capacidades adquiridas necesarias para el crecimiento y la progresión del tumor se han desarrollado y están en ensayos clínicos o en algunos casos aprobados para uso clínico en el tratamiento de ciertas formas de cáncer humano. Además, los fármacos en investigación se están desarrollando para atacar cada una de las características habilitadoras y emergentes, que también son prometedoras como terapias contra el cáncer. Los medicamentos enumerados no son más que ejemplos ilustrativos; hay una profunda cartera de fármacos candidatos con diferentes objetivos moleculares y modos de acción en el desarrollo para la mayoría de estas señas de identidad.<sup>38</sup>

#### 6.4.9 Estroma tumoral

El estroma tumoral se va transformando progresivamente según avanza el fenotipo tumoral. Se clasifican en tres niveles esquematizados según la intensidad de su alteración e implicaciones clínicas y terapéuticas.<sup>31 38</sup>

Alteración leve del estroma tumoral, grado I.

Factor de buen pronóstico, asociado a estadíos tempranos de diversos carcinomas y sarcomas localizados, los elementos del microambiente tumoral confieren un aumento mínimo de la rigidez estromal que no impulsa la progresión tumoral y si permite la difusión de agentes terapéutico. Morfológicamente corresponde a una matriz extracelular laxa y porosa, con pocas fibras de colágeno tipo I y escaso entrecruzamiento de fibras de reticulina, gran contenido de proteogucanos y escaso contenido de glucoproteínas, en ausencia de desmoplasia e invasión perineural.

Alteración moderada del estroma tumoral, grado II.

Factor de pronóstico incierto asociado a carcinomas y sarcomas regionales avanzados. Los elementos del microambiente tumoral generan una disrupción estromal, alojamiento a enfermedad residual microscópica frecuente, y un aumento de la rigidez que dificulta la difusión de agentes terapéuticos. Se observa incipiente desmoplasia y cierto grado de tensión debido al aumento del contenido de fibras de colágeno tipo I, entrecruzamiento de fibras de reticulina, disminución del contenido de proteogucanos e incremento del contenido de glucoproteínas. Se encuentran fibroblastos asociados a cáncer y es posible observar la presencia de miofibroblastos ocasionales, con escasas células madre tumorales.

Alteración severa del estroma tumoral, grado III.

Factor de mal pronóstico asociado a diversos carcinomas, sarcomas, melanomas, linfomas, y tumores de estirpe neural. Los elementos del microambiente tumoral confieren un aspecto de elevada heterogeneidad tumoral, que muestra un aumento notable de la rigidez estromal, facilitación de la capacidad migratoria de las células tumorales y dificultad para la difusión de agentes quimioterápicos y respuesta al tratamiento. Se observa invasión perineural y desmoplasia asociada a una matriz extracelular rígida por el entrecruzamiento y aumento del contenido de fibras de colágeno I y reticulina, escaso contenido de proteoglucanos y alto contenido de glucoproteínas, con presencia de fibroblastos asociados a cáncer, miofibroblastos, células madre tumorales y una severa respuesta inflamatoria por la infiltración de macrófagos 1 y 2. <sup>43</sup>

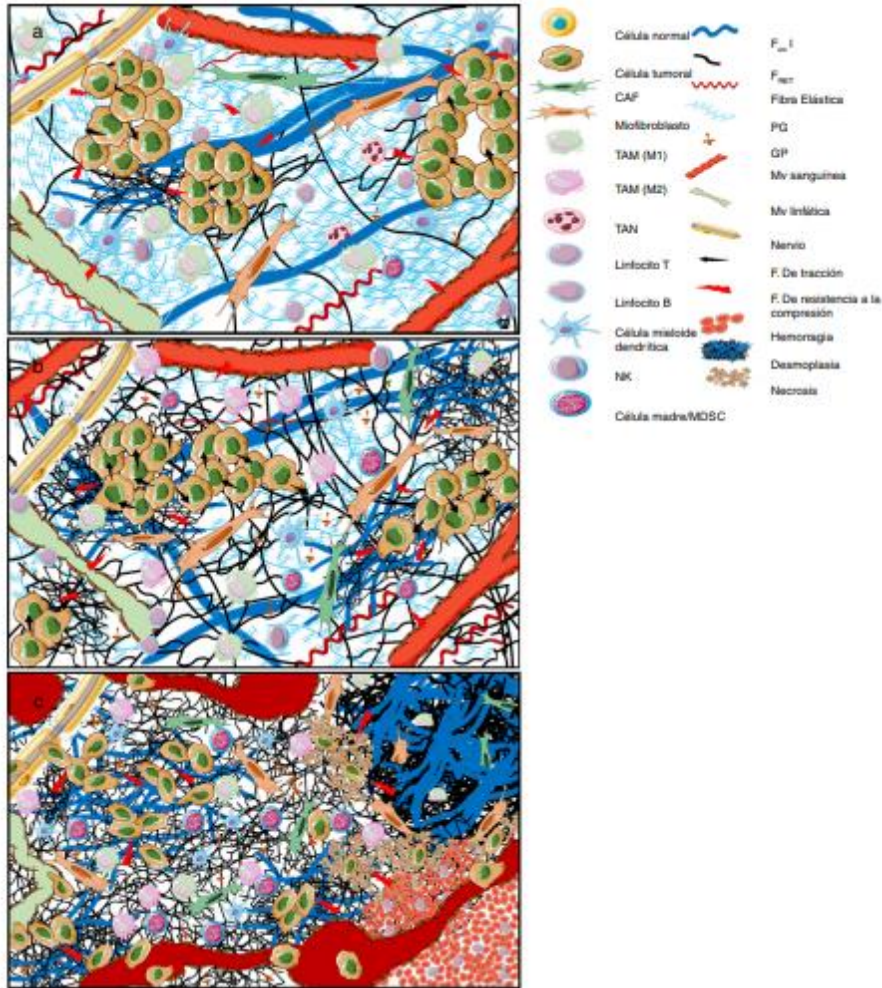


Imagen 38. Representación gráfica de los 3 grados de alteración del estroma tumoral: (a) grado i (b), grado ii, (c) grado iii. El grado i representa a una MEC laxa y porosa con escasa respuesta inmunitaria y sin modificación del sistema vascular tumoral. En el grado ii la MEC aumenta su rigidez y su distribución permitiendo la migración tumoral y dificultando la difusión de agentes terapéuticos. Existe una respuesta inflamatoria moderada y una modificación de la vasculatura que favorece la migración celular. El grado iii presenta un aumento notable de la rigidez estromal, facilitando la migración tumoral y dificultando la difusión de agentes terapéuticos. Existe una severa respuesta inflamatoria y un aumento de la vascularización que propician la extravasación hemática, hemorragia franca y zonas de necrosis.

CAF: fibroblasto asociado al cáncer; F: fuerza; Fcol: fibra de colágeno i; FRET: fibra de reticulina); GP: glucoproteínas; MDSC: myeloid-derived suppressor cells (células mieloides supresoras); Mv: microvascularización; NK: natural killer; PG: proteoglicanos; TAM: macrófago asociado al tumor; TAN: neutrófilo asociado al tumor. <sup>30</sup>

## **IV. CONCLUSIONES**

El cáncer bucal es una enfermedad crónica no transmisible que se caracteriza por la proliferación anormal de células escamosas en el epitelio oral.

El carcinoma de células escamosas representa el 90 al 95% de los casos de cáncer de cavidad oral. Mundialmente representa el 3% de los casos de cáncer y en México el 4% aproximadamente. Su localización más frecuente varía dependiendo de la zona geográfica y el género, sin embargo, las más comunes son el labio inferior y la lengua.

Existen múltiples factores de riesgo, en los cuales se encuentra predominantemente el consumo de tabaco y alcohol. Se desarrolla de novo o siguiendo una secuencia de un estado precanceroso, que es una alteración morfológica del epitelio, cuya malignización se evalúa histológicamente por su grado de displasia epitelial, como la eritroplasia y la leucoplasia.

Se recomienda realizar una exploración extraoral con inspección y palpación de nódulos y una exploración intraoral con inspección total de cavidad bucal para un diagnóstico temprano, ya que el 50% de los casos se diagnostican en estados avanzados de metástasis. Existen signos claves como la ulceración, induración, sangrado y presencia de nódulos, por lo que una biopsia con el uso de herramientas como el azul de toluidina o la tinción de lugol podrá dar un diagnóstico definitivo. Las opciones de tratamiento son variables, dependiendo del estadio en el que se encuentre.

Histológicamente se observan células epiteliales con gran atipia nuclear y pleomorfismo.

Dentro de su microambiente tumoral se ve implicado el efecto Warburg, que describe el aumento de glucólisis en los tumores donde las células malignas producen energía por una glucólisis anaeróbica. Las células tumorales desarrollan hipoxia y acidosis, que sirven como fuerzas selectivas para la adaptación celular. El medio hipóxico induce o reprime la transcripción de



genes que se ven implicados en la angiogénesis, metástasis, metabolismo de la glucosa y supervivencia o muerte celular. Los tumores sólidos se vuelven regionalmente ácidos y su pH intersticial es bajo, por lo que representa un ambiente tóxico para las células normales.

Las células tumorales comparten 6 características durante el proceso carcinogénico que son la independencia de señales de crecimiento, la inestabilidad a estímulos que inhiben el crecimiento, la evasión a la apoptosis, la invasión y metástasis, la activación de un potencial de replicación inmortal y la angiogénesis sostenida. El estroma tumoral se transforma progresivamente dependiendo del fenotipo tumoral, clasificándose en alteración leve o grado I, alteración moderada o grado II y alteración severa o grado III. Según su grado de alteración el pronóstico es bueno, incierto o malo.

## V. TABLA DE IMAGENES

Imagen 1. Carcinoma oral de células escamosas en lengua en estadios iniciales, junto a una leucoplasia oral preexistente. <sup>24</sup> .....	7
Imagen 2. Carcinoma oral de células escamosas en piso de boca en forma de una amplia ulceración que corresponde a un estadio avanzado del cáncer oral. <sup>24</sup> .....	7
Imagen 3. Patrón de invasión <sup>24</sup> .....	7
Imagen 4. El cáncer de labios y cavidad oral presenta el 2% de casos de cáncer a nivel mundial y el 1.5% de mortalidad. <sup>4</sup> .....	10
Imagen 5. Tasa de incidencia de cáncr en labios y cavidad oral por cada 100,000 habitantes <sup>5</sup> .....	10
Imagen 6. Neoplasias malignas de la cabeza y cuello de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de México en el 2002 con datos y cifras del INEGI. <sup>6</sup> .....	12
Imagen 7. Distribución de tumores malignos en hombres atendidos en el INCan. México, 1985-1994. <sup>7</sup> .....	12
Imagen 8. Distribución de tumores malignos en mujeres atendidas en el INCan. México, 1985-1994. <sup>7</sup> .....	13
Imagen 9. Esquema y aspecto microscópico de displasia epitelial leve. <sup>21</sup> .....	15
Imagen 10. Esquema y aspecto microscópico de displasia epitelial moderada. <sup>21</sup> .....	15
Imagen 11. Displasia epitelial moderada. Bajo riesgo. <sup>24</sup> .....	15
Imagen 12. Esquema y aspecto microscópico de displasia epitelial severa. <sup>21</sup> .....	16
Imagen 13. Displasia epitelial severa. Alto riesgo. <sup>24</sup> .....	16
Imagen 14. Relación del carcinoma de células escamosas con el hábito tabáquico por sexo, edad y localización. ....	18
Imagen 15. Esquema de los factores de riesgo implicados en el cáncer oral con evidencia científica y sin evidencia científica. <sup>14</sup> .....	23
Imagen 16. Esquema TNM. <sup>22</sup> .....	25
Imagen 17. Leucoplasia en lengua .....	29
Imagen 18. Leucoplasia vesribular. <sup>20</sup> .....	29
Imagen 19. Eritroplasia del borde y la cara dorsal de la lengua de superficie granular. <sup>20</sup> .....	30
Imagen 20. Panorámica recortada que muestra la apariencia de hueso apolillado en un paciente con carcinoma de cresta alveolar. <sup>22</sup> .....	31
Imagen 21. Carcinoma oral de células escamosas en la cara lateral de la lengua. <sup>26</sup> .....	32
Imagen 22. Forma incipiente o gemación tumoral. <sup>29</sup> .....	33
Imagen 23. Forma ulcero-cercenada. <sup>11</sup> .....	34
Imagen 24. Histopatología. <sup>28</sup> .....	36
Imagen 25. Carcinoma de células escamosas en labio inferior. <sup>21</sup> .....	38
Imagen 26. Carcinoma de células escamosas y eritroplasia en borde lateral de la lengua. <sup>29</sup> .....	39
Imagen 27. Carcinoma de células escamosas que crece en la parte media del piso de boca, junto a la cara ventral de la lengua, en este paciente de 55 años de edad. <sup>20</sup> .....	40
Imagen 28. Carcinoma de células escamosas de la parte izquierda del paladar blando y duro. ....	41
Imagen 29. Carcinoma vegetante de la arcada gingival mandibular derecha. <sup>29</sup> .....	42
Imagen 30. Carcinoma de células escamosas de la mucosa bucal. <sup>29</sup> .....	43
Imagen 31. Fenotipo tumoral glicolítico. ....	49
Imagen 32. Fenotipo tumoral respiratorio .....	50

Imagen 33. Esquema del efecto Warburg y el metabolismo de la glucosa. <sup>28</sup> .....	50
Imagen 34. Esquema comparativo entre el metabolismo del tumor y las células normales. <sup>29</sup> .....	51
Imagen 35. Representación esquemática del microambiente tumoral. <sup>29</sup> .....	52
Imagen 36. Características de las células tumorales. Modificado de Hannahan y Weinberg 2011. <sup>2633</sup> .....	55
Imagen 37. Enfoques terapéuticos de los sellos distintivos del cáncer. Modificado de Hannahan y Weinberg 2011. <sup>27</sup> 34 .....	59
Imagen 38. Representación gráfica de los 3 grados de alteración del estroma tumoral. <sup>30</sup> .....	62

## **VI. ANEXO ABREVIATURAS**

**COCE** Carcinoma Oral de Células Escamosas.

**VIH** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**ADN** Acido Desoxirribonucleico

**P450 2E1** Citocromo del sistema de oxidación microsomal del etanol

**IL-8** Interleucina 8.

**COX-2** Ciclooxygenasa 2.

**TNM** Sistema de estadificación de cáncer.

**ErbB1** Proteína que se une al factor de crecimiento epidérmico.

**ErbB3** Proteína que se une al factor de crecimiento epidérmico.

**ErbB4** Proteína que se une al factor de crecimiento epidérmico.

**Gen Rb** Gen retinoblastoma.

**Proteína Rb** Proteína del retinoblastoma.

**Gen p53** Gen que elabora la proteína tumoral p53.

**Gen p73** Gen supresor de tumores.

**BRCA1** Gen del cromosoma 17.

**BRCA2** Gen del cromosoma 13.

**FHIT** Gen supresor de tumores con funciones en la apoptosis y la prevención de la transición epitelial-mesenquimatosa.

**TNFR1** Receptor 1 de factor de necrosis tumoral.

**Fas** Receptor de muerte celular.

**TNF** Factor de Necrosis Tumoral

**FasL** Ligando de Fas.

**ATP** Adenosin Trifosfato. Nucleótido cuya función es la obtención de energía celular.

**NADH** Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido reducida que se produce en la glicólisis y en el ciclo de Krebs para producir energía.

**NADPH** Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato.

**HK** Hexocinasa

**PFK** Fosfofructocinasa

**PK** Piruvato cinasa

**RNA** Ácido Ribonucleico

**HIF** Factor Inducible a Hipoxia

**MCT1** Transportador de monocarboxilato.

**GLUT1** Transportador de glucosa.

**LDHA** Lactato deshidrogenasa

**PDK** Piruvato deshidrogenasa cinasa

**PDH** Piruvato deshidrogenasa.

**MCT4** Transportador de monocarboxilato 4.

**VEGF** Factor de crecimiento de fibroblastos.

**TNF- $\alpha$**  Factor de Necrosis Tumoral- alfa.

**Células NK** Células Natural Killer.

**MEC** Matriz Extracelular.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- <sup>1</sup> Alvarado Solórzano AM, Restrepo Escudero MT, Cáncer Bucal, Aproximaciones Teóricas, Dominio de las Ciencias, 2016, Vol. 2, pp.: 167-182. <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/157>
- <sup>2</sup> Granados García M, Arrieta Rodríguez OG, Hinojosa Gómez J, Tratamiento del Cáncer Oncología Médica, Quirúrgica y Radioterapia, Editorial Manual Moderno, 2016, 1ª edición, pp: 1
- <sup>3</sup> Villanueva Sánchez FG, Leyva Huerta ER, Gaitán Cepeda LA, Carcinomas de Cavidad Bucal en Sujetos de Bajo Riesgo: Presentación de 4 Casos y Revisión de la Literatura, Odontoestomatología, 2016, Vol. 18, Número 28, pp: 67-74. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392016000200009](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392016000200009)
- <sup>4</sup> Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V, Reddy S, Garg A, Singla A, Changing Trends in Oral Cancer- A Global Scenario, Nepal J Epidemiol, 2016, Vol. 6, Núm. 4, pp: 613-619. doi: 10.3126/nje.v6i4.17255
- <sup>5</sup> Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A, Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA: Cancer J Clin. 2018, Vol. 68, Número 6, pp: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- <sup>6</sup> Villanueva Sánchez FG, Leyva Huerta ER, Gaitán Cepeda LA, Análisis Clínico e Histopatológico de Carcinoma de Células Escamosas de la Cavidad Bucal en Pacientes Jóvenes. Un Estudio Descriptivo y Comparativo en México, Odontoestomatología, 2016, Vol. 18, Número 27, pp: 44-47. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-93392016000100006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-93392016000100006&lng=es&nrm=iso)
- <sup>7</sup> Tirado L, Granados M, Epidemiología y Etiología del Cáncer de Cabeza y Cuello, Cancerología 2, 2007, pp: 9-16. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1181662434.pdf>
- <sup>8</sup> Mohar A, Frías M, Suchil L, Mora T, Garza JG., Epidemiología Descriptiva de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Pública de México. 1997; 39 (4), pp: 1-10. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6010/6880>
- <sup>9</sup> García San Juan CM, Salas Rodríguez MS, Gil Milá JM, Algunas Consideraciones sobre Etiología y Fisiopatogenia del Carcinoma Epidermoide Bucal, Rev Medisur, 2018, Vol. 16, Número 1, pp: 63-75. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100010)

- 
- <sup>10</sup> García García V, González Moles MA, Bascones Martínez A, Bases Moleculares del Cáncer Oral. Revisión Bibliográfica, Avances en Odontoestomatología, 2005, Vol. 21-6, pp: 287-294. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852005000600002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002)
- <sup>11</sup> Yahya IB, Anagnostou F, Oral Cancer: Prevention and Patient Management, FDI World Dental Federation, 2018, pp: 1-12. [https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/fdi-oral\\_cancer-prevention\\_and\\_patient\\_management.pdf](https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/fdi-oral_cancer-prevention_and_patient_management.pdf)
- <sup>12</sup> Nachón García MG, García-Rivera ME, Nachón-García FJ, Hernández-Parra TG, Hernández-Lira G, Tabaquismo y Cáncer Bucal: Una Revisión Teórica, Rev Med UV, 2010, pp: 30-37. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=27833>
- <sup>13</sup> De la Fuente Hernández J, Muñoz Mújica P, Patrón Bolaños CE, Ramírez Trujillo MA, Rojas Mercado HJ, Acosta Torres LS. Aumento de la Incidencia de Carcinoma Oral de Células Escamosas. Salud i Ciencia, 2014, 20(6):636-42. <https://www.siicsalud.com/dato/sic/206/139637.pdf>
- <sup>14</sup> Donoso-Hofer F, Lesiones Orales Asociadas con la Enfermedad del Virus de Inmunodeficiencia Humana en Pacientes Adultos, una Perspectiva Clínica, Rev Chilena Infectol 2016; 33 pp: 27-35. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33s1/art04.pdf>
- <sup>15</sup> Warnakalasuriya S, Causes of Oral Cancer – An Appraisal of Controversies, British Dental Journal, 2009, Vol. 207 No. 10, pp: 471-475. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.1009
- <sup>16</sup> Dassanayake A P, Silverman A J, Warnakulasuriya S. Mate Drinking and Oral and Oropharyngeal Cancer; A Systematic Review and Meta-Analysis. Oral Oncol 2009. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.07.006.
- <sup>17</sup> Goulart Cruz FL, Guevara Canales JO, Brigolini de Faria JC, Morales Vadillo R, Carene Cruz G, Pereira Leite FP, Oral Effects of Betel Nut, 2012, 9(2). [http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1891/3/kiru\\_9%282%292012\\_goulart\\_guevara\\_brigolini.pdf](http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1891/3/kiru_9%282%292012_goulart_guevara_brigolini.pdf)
- <sup>18</sup> Mateo Sidrón A, Somacarrera Pérez ML, Cáncer Oral: Genética, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. Revisión de la Literatura, Av. Odontoestomatol., 2015, Vol. 31, Número 4, pp: 247-259. <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v31n4/original1.pdf>
- <sup>19</sup> Patasz P, Adamski L, Gorska-Chrzastek M, Starzynska A, Studniarek M, Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma- A Review of Literature, Polish Journal of Radiology, 2017, Vol. 82, pp: 193-202. doi: 10.12659/PJR.900892
- <sup>20</sup> Santana Garay JC, Atlas del Patología del Complejo Bucal, Ed. Ciencias Médicas, 2010, 2ª Ed., pp: 293, 294, 365-372.
- <sup>21</sup> Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J, Oral and Maxillofacial Pathology, Editorial Saunders El Sevier, 2009, 3ra Edición, pp: 412-414

- 
- <sup>22</sup> Phore S, Panchal RS, Baghla P, Nabi N. Dental Radiographic Signs. *Indian j health sci*, 2015; 8, pp: 85-90. DOI: 10.4103/2349-5006.174234
- <sup>23</sup> Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP, *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*, Editorial El Sevier, 2005, 2da Edición, pp:
- <sup>24</sup> Carrillo Rivera J, Simón Nacif E, Gil Romero MG, Rodríguez Flores MR, *Cáncer Oral en México. Revisión Bibliográfica y Presentación de Caso Clínico*, AMCBM Colegio, 2011, Vol. 7, Número 3, pp: 104-108. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirugiabucal/cb-2011/cb113f.pdf>
- <sup>25</sup> Boza Oreamuno YV, *Carcinoma Oral de Células Escamosas Diagnosticado Precozmente: Reporte de Caso y Revisión de Literatura*, *International Journal of Dental Science*, 2017, 19-1, pp: 43-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.26303>
- <sup>26</sup> Bascones Martínez A , Figuero Ruiz E, Esparza Gómez GC, *Úlceras Orales*, *Med Clin*. 2005;125(15), pág. 595. [http://www.patologiabucal.com/index\\_htm\\_files/ULCERAS%20ORALES%20MEDICINA%20CLINICA.pdf](http://www.patologiabucal.com/index_htm_files/ULCERAS%20ORALES%20MEDICINA%20CLINICA.pdf)
- <sup>27</sup> Ho YY, Wu TY, Cheng HC, Yang CC, Wu CH. La Importancia de la Gemación Tumoral en la Supervivencia del Cáncer Oral y su Relevancia para la Octava Edición del Sistema de Estatificación del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer , *Cabeza y Cuello*, 2019 ; 41 : 2991 - 3001 . <https://doi.org/10.1002/hed.25780>
- <sup>28</sup> López Jornet P, Seoane Lestón JM, *Cáncer Oral para Dentistas*, Ed. Fundación Dental Española, 2019, 1ª Ed. pp: 16-21, 28.34, 165-166
- <sup>29</sup> Lescaille G, Ernenwein D, Toledo, R, *Cánceres de la cavidad bucal: detección y factores de riesgo. EMC - Tratado de Medicina*, 2011, 15(2), Pág. 5. doi:10.1016/s1636-5410(11)71027-3
- <sup>30</sup> Noguera R, Burgos Panadero R, Gamero Sendemetro E, De la Cruz Merino L, Álvaro Naranjo T, *Una Visión Integral del Cáncer (I). Microambiente Tumoral: Estudio, Clasificación y Reprogramación*, *Rev. Esp. Pat*, 2019, pp: 1-9. . <https://doi.org/10.1016/j.patol.2018.11.003>
- <sup>31</sup> Sanchez C, *Conociendo y Comprendiendo la Célula Cancerosa: Fisiopatología del Cáncer*, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2013, 24. 553-562. 10.1016/S0716-8640(13)70659-X.
- <sup>32</sup> Martínez Costa OH, *Glicolisis, Efecto Warburg y Flexibilidad Metabólica Tumoral*, *SEBBM Divulgación*, 2015, pp:1-2. [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2015.06.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2015.06.1)
- <sup>33</sup> Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., & Thompson, C. B. Understanding the Warburg Effect: the Metabolic Requirements of Cell Proliferation, *Science*, 2009, 324(5930), pp: 1-12. doi: 10.1126/science.1160809
- <sup>34</sup> Romero Garcia, S, Lopez Gonzalez, JS, Báez Viveros JL, Aguilar Cazares D, Prado Garcia H, *Tumor Cell Metabolism: An Integral View*. *Cancer biology & therapy*, 2011, 12(11), pp: 939–948. doi:10.4161/cbt.12.11.18140



- 
- <sup>35</sup> Boticario C, Cascales M, Hipoxia y Cáncer, An. R. Acad. Nac. Farm., 2010, VOL. 76 (3), 379-408. <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1126/1153>
- <sup>36</sup> Cardone RA, Casavola V, Reshkin SJ, The Role of Disturbed pH Dynamics and the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger in Metástasis, Nature Reviews Cancer, 2005, Vol. 5, pp: 786-795. <https://doi.org/10.1038/nrc1713>
- <sup>37</sup> Gatenby RA, Gillies RJ, A Microenvironmental Model of Carcinogénesis, Nat Rev Cancer. 2008, 8(1), pp: 56-61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18059462>
- <sup>38</sup> Hanahan D, Weinberg RA, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Cell. 2011, 4; 144(5), pp: 646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- <sup>39</sup> Webb BA, Chimenti M, Jacobson MP, Barber DL, Dysregulated pH: A Perfect Storm for Cancer Progression, Nat Rev Cancer. 2011, 11; 11(9), pp: 671-7. doi: 10.1038/nrc3110
- <sup>40</sup> Fang JS, Gillies RD, Gatenby RA, Adaptation to Hypoxia and Acidosis in Carcinogenesis and Tumor Progression, Semin Cancer Biol. 2008; 18(5), pp: 330-7. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.011.
- <sup>41</sup> Justus CR, Sanderlin EJ, Yang L.V, Molecular Connections between Cancer Cell Metabolism and the Tumor Microenvironment. International journal of molecular sciences, 2015, 16(5), pp: 11055–11086. doi:10.3390/ijms160511055
- <sup>42</sup> Choi SY, Collins CC, Gout PW, Wang Y, Cancer-Generated Lactic Acid: A Regulatory, Immunosuppressive Metabolite?, J Pathol. 2013 Aug; 230(4), pp: 350-5. doi: 10.1002/path.4218