

Cancerización de campo: revisión del concepto

Gallegos-Villanueva MJ*, Chimenos-Küstner E**, López-López J**, Roselló-Llabrés X***

RESUMEN

El concepto de cancerización de campo sugiere que las mucosas del tracto aerodigestivo superior de un determinado paciente, sometidas de forma similar a los agentes cancerígenos habituales, tienen un mayor riesgo de desarrollar nuevos carcinomas. Desde su acuñamiento, el término se ha empleado para describir múltiples terrenos de enfermedad premaligna, con una prevalencia mayor de la esperada de aparición de múltiples tumores primarios o secundarios locales y la presencia de tumores distantes sincrónicos. Las técnicas moleculares han permitido profundizar en el conocimiento de la relación entre estas lesiones. Si bien hay diferencias metodológicas en la forma de identificar los orígenes clonales de las lesiones, algunos estudios indican que es frecuente la extensión clonal lateral de la enfermedad premaligna o maligna. Ante esta patología, se están investigando diversas alternativas preventivas y terapéuticas, como el *screening* poblacional, los retinoides o la terapia génica, que pueden aportar beneficios a los pacientes con lesiones premalignas y malignas en la región de cabeza y cuello.

Palabras claves: Cancerización de campo, Precáncer oral, Oncogenes, Carcinoma de células escamosas.

ABSTRACT

The concept of field cancerization is related to a greater risk of develop one or more carcinomas, on those patients in usual contact with cancerous agents. This term designs several fields of precancerous disease, with more prevalence of multiple primary or secondary local tumours, and distant syncronical tumours as well. Some studies indicate frequent lateral clonal extension of the precancerous and cancerous lesions. The molecular technology has permitted to deep in the knowledge of the relationship between these lesions. In front of this pathology, there are investigated several preventive and therapeutical alternatives, like screening of the population, or administration of retinoids and genic therapy, that can be benefit for these patients.

Key words: Field cancerization, Oral precancer, Oncogenes, Squamous cell carcinoma.

Fecha de recepción: Marzo 2006.

Aceptado para publicación: Octubre 2006.

* Alumna de Doctorado. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

** Profesor Titular de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

*** Profesor Asociado de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

Gallegos-Villanueva MJ, Chimenos-Küstner E, López-López J, Roselló-Llabrés X. Cancerización de campo: revisión del concepto. *Av. Odontoestomatol* 2007; 23 (1): 35-44.

INTRODUCCIÓN

Hace más de 50 años que se conoce la posibilidad de que asiente más de un tumor primario en las vías

aerodigestivas superiores (VADS). Los estudios de Slaughter de 1953 y 1954 ya señalaban que los carcinomas orales presentan una tendencia superior a la expansión superficial, en comparación con su ten-

dencia a la penetración en profundidad, y que en los epitelios adyacentes a carcinomas orales pueden surgir focos independientes de carcinoma *in situ* o carcinoma invasor. Como consecuencia de esta observación, el autor propugnó el concepto de cancerización de campo, según el cual todas las mucosas de las VADS de un mismo paciente, sometidas de forma similar a los agentes cancerígenos habituales relacionados con el desarrollo de cáncer oral, tienen un mayor riesgo de desarrollar nuevos carcinomas (1). Desde su acuñamiento, el término se ha empleado para describir múltiples terrenos de enfermedad premaligna, con una prevalencia mayor de la esperada de aparición de múltiples tumores primarios o secundarios locales y la presencia de tumores distantes sincrónicos, en el tracto aerodigestivo superior. Algunas técnicas moleculares, como el análisis del cariotipo, el análisis de microsatélites, el *screening* de la mutación del p53 y los estudios de la inactivación del cromosoma X han permitido profundizar en el conocimiento de la relación entre estas lesiones. Aunque existen diferencias, según las técnicas usadas para identificar los orígenes clonales de las lesiones, estos estudios parecen indicar que es frecuente la extensión clonal lateral de la enfermedad premaligna o maligna. Por lo tanto, las medidas preventivas y terapéuticas encaminadas a combatir esta patología, con asiento en la región de cabeza y cuello, aportan grandes beneficios a estos pacientes (2).

EPIDEMIOLOGÍA

La importancia de la cancerización de campo radica tanto en su frecuencia, como en la influencia negativa que ejerce la aparición de un segundo tumor sobre el pronóstico del paciente. La frecuencia de aparición de segundos tumores en pacientes previamente diagnosticados de carcinomas de VADS oscila entre el 3% y el 30% de los casos. Incluso se ha documentado en un solo paciente el desarrollo de 7 neoplasias en esta localización. El problema parece acentuarse en el cáncer oral, puesto que en el 50% de estos enfermos los dos tumores se presentan en la misma zona anatómica de la cavidad oral (1). La forma más frecuente de neoplasia en la cavidad bucal es el carcinoma de células escamosas (CCE; 90% de casos), que representa el 3-5% de

todos los tumores malignos, con cerca de 56% de tasa de mortalidad, en 5 años desde el diagnóstico (3). El CCE de cabeza y cuello es, además, el sexto cáncer mundial más frecuente. La tasa de supervivencia es una de las más bajas de los cánceres mayores y no ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas. La invasión local extensiva y las metástasis ganglionares regionales son, en gran parte, responsables de la pobre clínica resultante de estos tumores (4), por cuanto estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar cánceres secundarios o múltiples cánceres primarios, en base al principio de la cancerización de campo en el tracto digestivo superior (5).

MANIFESTACIONES DE LA CANCERIZACIÓN DE CAMPO

Antes de iniciar una etapa de crecimiento aparente en la que la sospecha clínica de cáncer oral es clara, esta neoplasia pasa por una fase de desarrollo clínico poco manifiesta, con frecuencia inadvertida. Los signos clínicos de la enfermedad en estas fases de la evolución tumoral pueden recordar a los que acontecen en las lesiones benignas o en lesiones precancerosas. El término **carcinoma disimulado** se utiliza para describir un cáncer de pequeño tamaño, sin o con escasa sintomatología y con frecuencia diagnosticado erróneamente. Es frecuente que las neoplasias con estas características pasen desapercibidas y evolucionen hacia formas más avanzadas, en las que la supervivencia del paciente disminuye drásticamente, puesto que incluso los tumores que presentan escaso grado de crecimiento invasivo pueden producir metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Por este motivo, resulta de enorme interés el conocimiento de los hechos clínicos más frecuentes con los que se presenta el carcinoma oral precoz. El análisis de las manifestaciones clínicas del cáncer incipiente puede realizarse mediante el seguimiento de lesiones precancerosas o a través del estudio de carcinomas de pequeño tamaño. En el primer caso se ha comprobado que la **transformación maligna de una lesión precancerosa** suele presentarse como una zona de induración localizada en una leucoplasia no homogénea. Por el contrario, los datos resultantes de los estudios que analizan la clínica de cáncer incipiente indican que la presenta-

ción más habitual es un área roja. Con mucha menor frecuencia aparecen pequeñas ulceraciones o zonas granulares, como expresión de neoplasias en fases iniciales de crecimiento (1).

Con el fin de cuantificar la incidencia de los cambios del campo observables en la mucosa oral, Thomson y cols. seleccionaron a 26 nuevos pacientes no tratados, que presentaban un carcinoma oral de células escamosas (COCE) unilateral (n=18) o una lesión premaligna (n=8). Se sometieron a biopsia las “zonas especulares” de la mucosa con aspecto clínico normal, de los lugares anatómicos correspondientes. Un total de 15 pacientes (58%) demostraron un tejido anormal bajo examen microscópico: 6 mostraron cambios reactivos o atipias celulares asociados con la irritación crónica, 7 exhibieron una franca displasia, mientras 2 manifestaron carcinoma *in situ* (CIS) o COCE microinvasivo. Aunque sin significado estadístico, se observó una tendencia aumentada en el borde lateral y en la región ventral de la lengua y en el suelo de la boca, que mostraron una mayor vulnerabilidad a sufrir cambios displásicos (5). En un artículo de Hays y cols., de 1995, se exponen los primeros signos de las lesiones orales y se describen dos casos de COCE sincrónicos multifocales, en pacientes de alto riesgo. La presentación inicial en ambos casos fue una lesión oral eritroplásica (6).

ETIOPATOGENIA DE LA CANCERIZACIÓN

Para algunos investigadores, la aparición de tumores múltiples es consecuencia de un desplazamiento lateral de queratinocitos basales premalignos, que habrían de dar lugar a segundos tumores monoclonales (con alteraciones genómicas idénticas a las observadas en el tumor primario). Esta teoría se ha comprobado en pocas ocasiones. El resultado habitual en los estudios moleculares en pacientes con segundos tumores de VADS induce a pensar que se trata de carcinomas con alteraciones genéticas diferentes y por tanto independientes, lo que justifica, en este caso, el uso del término “segundo tumor primario”. Los estudios moleculares que analizan las mutaciones del gen p53 son probablemente los que más apoyo han prestado a la hipótesis de desarrollo de carcinomas independientes. Así, sus resultados han demostrado diferentes mutaciones en distintos tu-

more de un mismo paciente, con la consiguiente expansión policlonal de grupos celulares malignos independientes. Estos análisis han aportado una justificación molecular evidente, que explica el fenómeno de cancerización de campo: las agresiones repetidas sobre las células epiteliales de la mucosa oral y vías aerodigestivas superiores conllevan la aparición de mutaciones genéticas diferentes en las distintas células, que pueden conducir al desarrollo de múltiples tumores primarios independientes entre sí. Otros tipos de estudios moleculares sugieren que el número de polisomías (células con 3 o más copias de sus cromosomas) aumenta en los epitelios no tumorales adyacentes a un cáncer, a medida que aumenta la anormalidad histológica epitelial. Estos resultados y otros similares sugieren que **la inestabilidad genética generalizada constituye el sustrato molecular de la cancerización de campo** (1,7).

La cancerización de campo es inducida por carcinógenos que actúan en amplias áreas de tejido y causan alteraciones moleculares que pueden no expresarse como lesiones clínicas o histológicas, pero que aumentan el riesgo de la transformación maligna. Los carcinógenos mejor conocidos que afectan a la boca son el tabaco y el alcohol. Afectan virtualmente toda la mucosa y se encuentran claramente asociados con el desarrollo del COCE uni o multifocal que se origina en lesiones premalignas, en áreas cercanas a lesiones premalignas o en áreas sin lesiones previas observables. Tomando epitelio histológicamente normal adyacente a los carcinomas orales humanos como modelo de cancerización de campo, numerosos análisis moleculares han evidenciado la existencia de alteraciones genómicas tempranas. En estas áreas de tejido, se han demostrado alteraciones microsátélites o inestabilidad cromosómica. Las células genéticamente alteradas forman poblaciones clonales con un mayor crecimiento y una elevada tasa proliferativa. En general se acepta que **es necesario el acúmulo de diferentes alteraciones genéticas para la progresión maligna**. Entre ellas, las mutaciones que afectan la segregación normal cromosómica pueden conducir a un contenido nuclear del ADN anormal o aneuploidía. Las células son denominadas generalmente aneuploides cuando el contenido de su ADN no alcanza el valor diploide normal (2c) o, mucho más comúnmente, cuando exceden el valor tetraploide. La ma-

yor parte de tumores malignos exhiben diferentes grados de aneuploidía, que se correlaciona con un comportamiento histopatológico y clínico. Este conocimiento se adquirió aplicando el análisis ploide con técnicas citofotométricas. Los resultados del estudio realizado por Raimondi y cols. apuntan con fuerza a la aneuploidía como causa, más que como consecuencia de la transformación maligna, y apoyan el concepto de que la aneuploidía es un evento temprano en la carcinogénesis oral. Cuando cantidades anormales de ADN alcanzan ciertos niveles, pueden ser detectadas mediante citofotometría. Este método ya ha sido aplicado en el estudio de la leucoplasia y ha mostrado una **asociación entre la aneuploidía y la displasia histológica y el riesgo de transformación maligna**. La detección de aneuploidía en leucoplasias no displásicas ha sido de gran importancia. El avance aportado por este estudio estriba en que demuestra la posibilidad de detectar células aneuploides en un campo de cancerización, antes de que aparezcan lesiones histológicas (8).

Después de la resección quirúrgica con márgenes indemnes al microscopio, los tumores malignos sólidos recurren localmente en más del 50% de casos. Aunque el efecto de la recurrencia de un tumor local en la supervivencia total pueda ser bajo en los cánceres comunes, tales como el carcinoma de mama o de próstata, los pacientes afectados sufren un miedo exagerado y la carga de un tratamiento secundario. En algunas entidades tumorales, como el carcinoma de cérvix uterino o el carcinoma de cabeza y cuello, una recurrencia local indica incurabilidad en la mayoría de los casos. A través del análisis del dato clínico y molecular, Höckel y Dornhöfer proponen el concepto de dos tipos de recaídas diferentes, desde un punto de vista patogénico y pronóstico: (i) recurrencias *in situ* que surgen en el órgano residual no involucrado en la cirugía del tumor primario y (ii) recurrencias de la cicatriz, que se desarrollan en el lugar de la resección previa de un tumor. La cancerización de campo, como desplazamiento monoclonal o multiclonal del epitelio normal hacia uno homólogo genéticamente alterado, pero microscópicamente indistinguible, puede explicar el origen de las recurrencias *in situ*. Sin embargo, muchas recurrencias de cicatrices se consideran resultado de la interacción de mínimos cánceres residuales ocultos microscópicamente en el entorno de

la herida quirúrgica, en un tejido o compartimiento orgánico susceptible (9).

En general, **la enfermedad neoplásica se considera multifactorial y multifásica**. Multifásica, puesto que el proceso carcinógeno consiste en la capacidad celular de adquirir potencialidades oncológicas durante varias etapas, por ejemplo: multiplicación, transmisión de las características de malignidad a las células progenitoras, invasividad, capacidad de producir metástasis y también resistencia a la quimioterapia. Multifactorial, puesto que en el inicio de la enfermedad están ciertamente implicados los factores intrínsecos y extrínsecos. Por tanto, el cáncer es el resultado de una serie de accidentes genéticos. La mayoría de los genes permanecen siempre inalterados, pero el medio ambiente cambia constantemente, pudiendo llegar a producir una alteración en el genoma, mediante una mutación o una alteración hereditaria de un gen. Se sabe poco acerca de la genética de la mayoría de los tipos de cáncer. Pero sí se sabe que el genoma humano no es tan estable como se pensaba y que algunos genes (como consecuencia de traslocaciones, inversiones o roturas), pueden actuar como inductores de tumores malignos. Basado en recientes estudios genéticos, se propone un **modelo de progresión para el desarrollo del COCE**. En la fase inicial, una célula pluripotencial o célula madre (*stem cell*) adquiere una alteración genética; posteriormente se forma un terreno, una unidad clonal, que consiste en la célula madre con sus células hijas, que comparten la alteración del ADN. El siguiente paso crítico es la conversión de un terreno en campo expansivo, como resultado de alteraciones genéticas adicionales. Este campo mucoso reemplaza el epitelio normal y en la cavidad oral tales campos se han detectado con unas dimensiones de unos 7 cm de diámetro. A veces estos campos son visibles como leucoplasia. Por último, la selección clonal provoca el desarrollo del carcinoma dentro de este campo contiguo de células preneoplásicas. Una implicación clínica importante de este modelo es que los campos frecuentemente permanecen después de la cirugía del tumor primario y pueden provocar nuevos cánceres, actualmente designados por los clínicos como segundo tumor primario o recurrencias locales. El mecanismo de iniciación suele ser la afectación del ADN celular. En general, se cree que la mayoría de los cánceres son

monoclonales, es decir, que surgen de una sola célula que sufre cambios y evoluciona mal a través de ciclos sucesivos de mutación. Esto no implica que todas las células de un tumor sean similares; por el contrario, suelen ser heterogéneas (3,10,11).

Las células somáticas normales terminan su vida replicativa al final de un trayecto, al alcanzar la senectud celular, desencadenada por la activación del p53 y/o pRb, en respuesta a los telómeros de ADN muy acortados. Las células neoplásicas potenciales deben superar en primer lugar los mecanismos de control de senescencia y posteriormente activar la telomerasa, para proliferar de manera indefinida. Aunque la activación de la telomerasa se encuentra muy asociada con la inmortalidad celular, la telomerasa sola no es suficiente para garantizar el desarrollo de un cáncer. **Los factores ambientales, incluyendo los carcinógenos químicos y las infecciones víricas, con frecuencia contribuyen en producir cambios aberrantes que provocan la conversión tumoral de las células normales.** De particular importancia en el desarrollo del cáncer oral son el tabaco, relacionado con carcinógenos químicos, y la infección por virus del papiloma humano (VPH). Para describir los mecanismos moleculares por los cuales estos factores ambientales facilitan la génesis del cáncer oral, primero se estableció un modelo de carcinogénesis oral *in vitro*. Consta de varios pasos de exposición secuencial de los queratinocitos orales humanos normales (*NHOK*) a VPH de "alto riesgo" y a carcinógenos químicos. Tras la introducción del genoma vírico VPH, las células sobrepasaron el control de la senectud y ampliaron su esperanza de vida (sin alcanzar la inmortalidad), durante la cual el telómero de ADN continuaba acortándose. En unos pocos clones inmortales supervivientes, se encontró una marcada elevación de actividad de la telomerasa y una estabilización de la longitud del telómero. Además, las oncoproteínas E6 y E7 de VPH de "alto riesgo" interrumpieron el control del ciclo celular y la reparación del ADN en los *NHOK* inmortalizados y aumentaron la frecuencia de mutación resultante de la inestabilidad genómica. Aun así, la infección por VPH sola fracasó en provocar el aumento de la población de células tumorales, que requirió más exposición a carcinógenos químicos, además de la infección por VPH. El análisis de los datos presentados sugiere que la car-

cinogénesis oral consiste en una serie de discretas alteraciones genéticas resultantes del continuo reto genotóxico que suponen los factores de riesgo ambientales (12,13).

Los genes pueden producir una lesión cancerosa por dos vías. Por una parte, afectando el sistema inmunológico del hospedador, de manera que éste sea incapaz de reconocer y eliminar tumores incipientes. Por otra, alterando la capacidad de reparación del ADN celular. Existen, además, dos mecanismos capaces de producir una proliferación celular incontrolada. En primer lugar, convertir en hiperactivo un gen estimulador. Este tipo de mutación tiene un efecto dominante (es suficiente con que el tipo de cambio afecte a una de las dos copias del gen de la célula). El gen alterado se denomina oncogén y su alelo normal protooncogén. El otro mecanismo consiste en inactivar un gen inhibidor: este tipo de mutación es recesiva (para que la célula quede libre de inhibición es necesario que las dos copias del gen en la célula estén inactivadas). Al gen perdido se le llama gen supresor u oncosupresor. Los oncogenes son versiones ligeramente alteradas de genes normalmente presentes en las células (protooncogenes) y que están relacionados con la regulación del crecimiento, la división y proliferación celular. Los oncogenes poseen códigos para determinadas proteínas, que son factores de crecimiento, y tienen capacidad para el control de la proliferación celular. Si se activa un protooncogén, se transforma en un oncogén capaz de una excesiva estimulación de la proliferación celular. La activación del protooncogén puede ser el resultado de una mutación inducida por agentes físicos, químicos o por virus; estos introducen secuencias de ADN en los genes, que pueden actuar como oncogenes o activar protooncogenes en oncogenes. Sin embargo, la activación de un oncogén no parece ser suficiente para que una célula se transforme en cancerígena. En condiciones normales existen unos genes tumor-supresores (antioncogenes, oncogenes recesivos), que actúan inhibiendo la excesiva proliferación celular. Si estos genes se pierden o alteran, un oncogén puede realizar su acción al desaparecer el efecto de los genes tumor-supresores. Así pues, a mayor producción de oncogenes y mayor disminución de la oncosupresión, mayor riesgo de cáncer (10).

En el inicio del carcinoma de VADS y en particular del COCE, también se ha formulado la hipótesis de un factor genético intrínseco entre los pacientes, incluidos los jóvenes. Pueden presentar neoplasia aun sin haberse expuesto nunca a los factores de riesgo extrínsecos, tales como el tabaco y el alcohol. La posible implicación de **virus oncogénicos (oncovirus)** en la carcinogénesis del cáncer oral se ha convertido en un campo de interés creciente y ha adquirido un mayor protagonismo, debido a la ausencia de hábitos tabáquicos y consumo de alcohol, en una proporción de pacientes con COCE. Los principales virus oncogénicos relacionados con la aparición de neoplasias orales son: el virus de Epstein Barr (VEB), el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8), el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6) y los virus del papiloma humano (VPH). El poder patogénico del virus radica en su capacidad de codificar determinados productos génicos homólogos a distintos receptores celulares, enzimas del ciclo celular y quimiocinas, que poseen una función importante en la regulación de los mecanismos celulares e inmunológicos (3,10,14).

Por otro lado, la radioterapia (que causa daño en el ADN) en los cánceres de cabeza y cuello se considera una fuente potencial de cancerización de campo en el tracto aerodigestivo superior. Hashibe y cols. evaluaron el impacto de la radiación terapéutica para el cáncer oral en el riesgo de segundos cánceres primarios y concluyeron que, efectivamente, la radioterapia en el cáncer oral parece ser un factor de riesgo de segundos tumores primarios. No obstante, sería interesante disponer de estudios adicionales, que contaran con la quimioterapia y examinaran la frecuencia y duración de la radioterapia, para confirmar la asociación observada (15).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICO

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el diagnóstico correcto del precáncer y cáncer oral precoz depende del interrogatorio, el examen clínico y la biopsia practicados por un profesional con experiencia, resultando estos procedimientos esenciales para la evaluación inicial de un paciente con una lesión sospechosa (16). Aun así, existen ciertas **técnicas moleculares usadas para identificar los**

orígenes clonales de las lesiones. Estos estudios son: el análisis del cariotipo, el análisis de microsatélites, el *screening* de la mutación del p53 y los estudios de la inactivación del cromosoma X. Dichos estudios indican que es frecuente la extensión clonal lateral de la enfermedad premaligna o maligna. Según Ha y Califano, una significativa proporción de tumores pulmonares escamosos son sincrónicos con uno primario de cabeza y cuello; en realidad son metástasis, más que presentaciones malignas independientes. Estas observaciones ayudan a explicar la elevada incidencia de enfermedad recurrente (2).

Los análisis de las alteraciones genéticas de los *loci* de los cromosomas principales han demostrado incrementos en las pérdidas alélicas, al estudiar la evolución desde diversos grados de displasia hacia carcinoma *in situ* y cáncer invasivo. Ello constituye una de las bases genéticas de la cancerización de campo. Entre estas alteraciones, adquiere especial relevancia el gen p53. Es un supresor de tumor que reduce la proliferación celular y la replicación del ADN y ejerce un control sobre el ciclo celular, bloqueando la progresión desde la fase G1 a la fase S. En células normales, el tipo normal de la proteína p53, debido a su corta vida, es normalmente indetectable. Las **alteraciones en p53** debidas a mutaciones tienen como resultado una pérdida de control del ciclo celular. La detección de esta expresión proteica, mediante inmunohistoquímica, empleada de forma rutinaria en el laboratorio, puede contribuir a la mejora del diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precancerosas orales. Santos-García y cols. investigaron la expresión proteica de alteraciones genéticas que tienen lugar en los estadios iniciales de la cancerización de campo de la cavidad oral en nuestro medio y estudiaron la proliferación celular por medio de la Ki-67 y la expresión de productos proteicos de la p53. Pretendían valorar si las alteraciones en la expresión de productos proteicos de estos marcadores siguen un camino secuencial por diferentes estadios, en la cancerización de campo en la cavidad oral. Para ello realizaron un estudio inmunohistoquímico en 53 pacientes que presentaban lesiones de leucoplasia oral, en el servicio de ORL del Hospital Universitario de Salamanca, entre 1990 y 2000. Se incluyeron en su estudio 11 muestras de epitelio normal, 15 displasias de leves a moderadas, 15 car-

cinomas *in situ* y 12 carcinomas microinvasivos. Encontraron una proliferación celular elevada y una sobreexpresión de p53 a medida que avanzaban en el grado de severidad histopatológica de estas lesiones. Las alteraciones más precoces eran el aumento significativo de proliferación celular en displasias leves y moderadas y un aumento de la sobreexpresión del p53. Concluyeron que la leucoplasia oral es un estadio precanceroso que constituye una lesión cancerizable, debida a alteraciones genéticas que median en la evolución de la lesión. La rutina inmunohistoquímica y el estudio molecular de estas lesiones permiten conocer la expresión proteica de las alteraciones genéticas que pueden ayudar en el diagnóstico y tratamiento tempranos de esta patología, teniendo especial relevancia el estudio de la Ki-67 en estadios tempranos y de la p53 en lesiones avanzadas (17).

El modelo de carcinogénesis en la bolsa de la mejilla del hámster es un sistema animal bien conocido, que imita de cerca el desarrollo de lesiones premalignas y malignas en el cáncer oral humano. El objetivo del estudio realizado por Raimondi y cols. fue caracterizar numéricamente las lesiones premalignas y malignas y las expresiones de la cancerización de campo en este modelo, usando la ploidía como punto final. Los **valores ploidés** eran más altos en el epitelio cancerizado. Presentaban más características microscópicas no usuales (*NUMF*) en las áreas preneoplásicas y tumorales, que en el epitelio control. El índice aneuploide era mayor en las áreas *NUMF* que en el control. Existían diferencias significativas entre el control en las áreas preneoplásicas y en el carcinoma. Concluyeron que la alteración inesperada del contenido de ADN observada en los epitelios *NUMF* es de gran relevancia como biomarcador de áreas de cancerización de campo (8). Según el estudio de Raimondi y cols., la evaluación cuantitativa del ADN nuclear mediante citofotometría es menos sensible que el análisis citogenético molecular o el análisis del cariotipo y no proporciona información sobre aberraciones cromosómicas específicas. Sin embargo, como puede llevarse a cabo con facilidad en muestras fijadas para el estudio histopatológico, se ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico y pronóstico de tumores malignos sólidos en general y del cáncer oral en particular. Estos últimos años, esta técnica ha sido usada para

demostrar la aneuploidía del ADN en la leucoplasia, la lesión precancerosa más reconocida de la mucosa oral. Como se ha indicado con anterioridad, este estudio constituye un avance, ante la posibilidad de detectar células aneuploides en un campo de cancerización, antes de que aparezcan lesiones histológicas (8).

Los **modelos organotípicos** permiten el examen de interacciones que ocurren entre las células derivadas de un COCE y del epitelio normal. La naturaleza tridimensional de dichos cultivos organotípicos, en los cuales las células epiteliales han crecido en una matriz que contiene fibroblastos, proporcionan un entorno que imita más detalladamente el entorno *in vivo* en el que se desarrollan los tumores. Para ello, Mackenzie examinó durante 3 meses los patrones de crecimiento de las células malignas (procedentes de cinco líneas celulares, derivadas de un COCE) incorporadas como pequeñas subpoblaciones en cultivos organotípicos uniformemente diferenciados, construidos a partir de células de mucosa oral normal. Hubo variación entre las diferentes líneas celulares en sus tasas y patrones de crecimiento, pero todas las líneas celulares produjeron grupos de células malignas, que se expandieron en 3 semanas para reemplazar el epitelio normal. La apariencia y expansión de estos grupos sugería que cada uno había derivado de una única célula progenitora. El número de células malignas presentes inicialmente en el interior de un área dada de epitelio organotípico era mayor que el número de grupos celulares expansivos posteriormente formados. De este modo, los grupos de células formados representaban sólo una subpoblación de células tumorales. Este hallazgo sugiere un rango de potencial de crecimiento en el interior de una población tumoral y proporciona la evidencia preliminar para algunas formas de patrones de células madre y expansivas (18).

No cabe duda de que el odontólogo desempeña un papel muy importante en la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer oral. De ahí el interés en conocer las bases moleculares de las lesiones precancerosas y del cáncer de VADS, que contribuirán a una mejor comprensión de esta patología y permitirán actuar con mayor precocidad y mejorar los índices de supervivencia (19).

POSIBLES TERAPÉUTICAS

A pesar de los avances, nos encontramos ante una patología cuyo tratamiento lleva aparejada una alta morbilidad. Los pacientes están frecuentemente comprometidos desde un punto de vista médico, los procedimientos quirúrgicos suelen ser extensos y complejos, son habituales las hospitalizaciones prolongadas y los tratamientos con quimioterapia y radioterapia también presentan una importante morbilidad. Por tanto, la adecuada protocolización del estudio diagnóstico y del plan terapéutico, con un enfoque multidisciplinario, y la concentración de estos pacientes en centros y equipos clínicos con dilatada experiencia, son premisas básicas para un correcto tratamiento de la enfermedad (20). Por otro lado, la supervivencia de pacientes con carcinoma oral de células escamosas no ha aumentado de forma perceptible en las últimas décadas. Las opciones de tratamiento para los cánceres orales recurrentes o refractarios son limitadas (21).

La cancerización de campo explica la elevada incidencia de enfermedad recurrente. A pesar de la escisión u otras terapias, los clones premalignos o malignos tienen frecuentemente la capacidad de migrar y perdurar fuera del campo de tratamiento. Por lo tanto, todas las alternativas de prevención o tratamiento de las lesiones que asientan en la región de cabeza y cuello pueden ser beneficiosas para estos pacientes. Estudios futuros permitirán profundizar en el conocimiento de la relación entre estas lesiones y tal vez identificar la clave de las alteraciones moleculares, como objetivo o diana de la **terapia génica** (2). La investigación de la terapia génica del cáncer oral está actualmente en fase de ensayos clínicos. La meta de la terapia génica del cáncer es introducir el nuevo material genético en las células diana, sin toxicidad para los tejidos no-diana. La revisión realizada por Xi y Grandis discute las técnicas usadas en la terapia génica del cáncer para el COCE y resume las estrategias en curso que se están evaluando en ensayos clínicos (22). Un ejemplo de su uso sería en el caso del carcinoma adenoide quístico (CAC) de las glándulas salivales, tumor maligno muy infiltrante, con tendencia a la metástasis del pulmón. La terapia génica podría ser un tratamiento eficaz para el CAC y sus metástasis. En este sentido, Sun y cols. realizaron un estudio, planteándose los siguientes objeti-

vos: transducción del gen de la interleukina-2 (Il-2) en una línea celular del CAC con predisposición para la metástasis del pulmón (CAC-M) y comparar la bioactividad de las células transducidas por el gen y la línea celular materna, *in vitro* e *in vivo*. Estos autores concluyeron que la transducción del gen Il-2 puede reducir la tumorigenicidad de las células del CAC-M e inducir la diferenciación celular tumoral en ratones. Por lo tanto, el gen Il-2 podría ser eficaz para el tratamiento del carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales y su metástasis al pulmón (21).

El aumento de la **apoptosis por mediación de ciertos tratamientos** combinados *in vitro* ha revelado nuevas oportunidades terapéuticas y claros mecanismos que aumentan la eficacia de los tratamientos existentes contra el cáncer. En este sentido se encaminan las investigaciones desarrolladas por Yang y cols., empleando bleomicina A5 (23).

Los **retinoides**, derivados naturales y sintéticos de la vitamina A, tienen un papel prometedor en la quimioprevención del COCE, a pesar de su toxicidad. Estos agentes se han administrado también para prevenir segundas malignizaciones primarias en carcinomas de VADS. A pesar de las tasas alentadoras de respuesta, la necesidad de superar la resistencia innata y adquirida al retinoide, así como la de minimizar la toxicidad relacionada con el retinoide, relegará probablemente este tratamiento a una nueva generación de retinoides sintéticos receptores-selectivos. Mientras tanto, las combinaciones de retinoides y no retinoides, así como otras clases de agentes quimiopreventivos, parecen reducir la incidencia de CCE en las VADS (24).

El cáncer oral representa entre el 2 y el 5% de todos los tumores malignos de la economía humana, pero su tendencia actual es al alza. Supone un problema grave de salud pública, no tanto por su incidencia, cuanto por su mortalidad, ya que el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer oral fallecen en los 5 primeros años. Pero se ha observado que, si se realiza una detección precoz en sus estados iniciales, puede aumentar la probabilidad de supervivencia hasta un 86%. Uno de los medios que contribuye a detectar de manera temprana esta enfermedad es el **screening**, que se puede definir como un progra-

ma que investiga a la población y la divide en sujetos susceptibles de padecer una enfermedad y sujetos no susceptibles, es decir, aquellos que probablemente no la padezcan. Los programas de *screening* implican el examen de la población general, para averiguar quién es propenso a padecer una enfermedad y, una vez detectados, los sujetos susceptibles han de pasar a una segunda fase, donde se les debe realizar un diagnóstico y se les debe aplicar un tratamiento específico. Entre los métodos de *screening* se encuentran la inspección clínica, el test del azul de toluidina, la citología exfoliativa, la punción aspiración con aguja fina y el oralCDx (nuevo método variante de la citología exfoliativa). La historia natural del cáncer se desconoce; es decir, no es posible prever qué lesiones cancerizables se transformarán en cáncer y los métodos actuales de detección precoz no son muy fiables. Por lo tanto, no se recomienda realizar programas de *screening* masivos para el cáncer oral, mientras no aparezcan métodos de detección realmente sensibles. Si se llegasen a realizar, sería necesaria la colaboración de un equipo multidisciplinar adecuadamente preparado y utilizando el protocolo de la OMS, por ser el más universal y completo, al alcance de todos los profesionales. Consiste en una inspección clínica de la cavidad oral e incluye seleccionar una muestra representativa de la población y realizar un examen sistemático por zonas, para después almacenar los datos. Mientras no se lleve a cabo este programa, es necesario destacar el papel que juega la prevención primaria para informar a la población y disminuir los factores de riesgo (25).

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Moles MA, Rodríguez-Archilla A, Morales-García P. Aspectos Clínicos del Cáncer Oral. En: González-Moles MA. Precáncer y Cáncer Oral. Madrid: Ed. Avances 2001;115-6.
2. Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:363-9.
3. Margotta V, Capogreco M. Soft tissue pathologies of the oral cavity. *Minerva Stomatol* 2003;52:47-51.
4. Crowe DL, Milo GE, Shuler CF. Keratin 19 down-regulation by oral squamous cell carcinoma lines increases invasive potential. *J Dent Res* 1999; 78:1256-63.
5. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31:262-6.
6. Hays GL, Lippman SM, Flaitz CM, Brown RS, Pang A, Devoll R, Hong WK. Co-carcinogenesis and field cancerization: oral lesions offer first signs. *J Am Dent Assoc* 1995; 126:47-51.
7. Chambers MS, Jacob RJ. How carcinogens cause cancer. *Tex Dent J* 1994;111:13-9.
8. Raimondi A, Cabrini R, Itoiz ME. Ploidy analysis of field cancerization and cancer development in the hamster cheek pouch carcinogenesis model. *J Oral Pathol Med* 2005;34:227-31.
9. Höckel M, Dornhöfer N. The hydra phenomenon of cancer: why tumors recur locally after microscopically complete resection. *Cancer Res* 2005; 65:2997-3002.
10. Llamas Martínez S. Oncovirus: su implicación en el cáncer oral. *Prof Dent* 2002; 5:171-81.
11. Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:317-22.
12. Kang MK, Park NH. Conversion of normal to malignant phenotype: telomere shortening, telomerase activation, and genomic instability during immortalization of human oral keratinocytes. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12:38-54.
13. Whyte DA, Broton CE, Shillitoe EJ. The unexplained survival of cells in oral cancer: what is the role of p53? *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 125-33.
14. Phelan JA. Viruses and neoplastic growth. *Dent Clin North Am* 2003; 47:533-43.

15. Hashibe M, Ritz B, Le AD, Li G, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Lett* 2005;220:185-95.
16. González-Moles MA, Rodríguez-Archilla A. Lesiones precancerosas de la mucosa oral: diagnóstico y actitud frente al precáncer. En: González-Moles MA. *Precáncer y Cáncer Oral*. Madrid: Ed. Avances 2001;53-66.
17. Santos-García A, Abad-Hernández MM, Fonseca-Sánchez E, Cruz-Hernández JJ, Bullón-Sopelana A. Proteic expression of p53 and cellular proliferation in oral leukoplakias. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:1-8.
18. Mackenzie IC. Growth of malignant oral epithelial stem cells after seeding into organotypical cultures of normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004;33:71-8.
19. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av Odontostomatol* 2005; 21-6:287-295.
20. Martínez-Lara I, García-Medina B, Valencia-Laseca E. Tratamiento quirúrgico del carcinoma epidermoide de la cavidad oral: tratamiento del tumor primario. En: González-Moles MA. *Precáncer y Cáncer Oral*. Madrid: Ed. Avances 2001:155-74.
21. Sun CX, He RG, Cheung LK, Zhang ZY, Chen WT, Liu XK et al. The biological behaviour of human adenoid cystic carcinoma cells transduced with interleukin-2-gene. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:650-6.
22. Xi S, Grandis JR. Gene therapy for the treatment of oral squamous cell carcinoma. *J Dent Res* 2003; 82:11-6.
23. Yang LC, Yang SH, Tai KW, Chou MY, Yang JJ. MEK inhibition enhances bleomycin A5-induced apoptosis in an oral cancer cell line: signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *J Oral Pathol Med* 2004;33:37-45.
24. Smith W, Saba N. Retinoids as chemoprevention for head and neck cancer: where do we go from here? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:143-52.
25. Cancela Rodríguez P, Cerero Lapiedra R, Moreno López LA, Esparza Gómez GC, Utilidad del *screening* en el cáncer oral. *RCOE* 2001;6: 611-6.

CORRESPONDENCIA

Dr. Eduardo Chimenos-Küstner
Vía Augusta 124, 1º 3ª
08006 Barcelona
e-mail: 13598eck@comb.es