



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Estado actual del precáncer y cáncer oral:
Retos diagnósticos**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. José Vicente Bagán Sebastián

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

Leídos el 22 de mayo de 2018

VALENCIA



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Estado actual del precáncer y cáncer oral:
Retos diagnósticos**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. José Vicente Bagán Sebastián

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

Leídos el 22 de mayo de 2018

VALENCIA

Sumario

Discurso de recepción del académico electo Profesor José Vicente Bagán Sebastián: *Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos* 7

Introducción al acto y agradecimientos 9

Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos 17

I. LEUCOPLASIA ORAL 18

1. Definición de leucoplasia oral 18

2. Epidemiología de la leucoplasia oral 19

3. Cuadro clínico de la leucoplasia oral 20

4. Diagnóstico de la leucoplasia oral 21

5. Carácter precanceroso de la leucoplasia oral 21

5.1 La edad y el sexo 23

5.2 Tiempo de evolución de las lesiones 23

5.3 Localización de las lesiones 23

5.4 Tipos clínicos de las leucoplasias 23

5.5 El tamaño de la leucoplasia 24

5.6 Displasia epitelial 24

5.7 Marcadores biomoleculares 25

6. Tratamiento de la leucoplasia oral 27

II. CANCER ORAL 31

1. Carcinoma oral de células escamosas 31

1.1 Estadios iniciales del carcinoma oral de células escamosas 32

1.1.1 Diagnóstico diferencial 33

- Ulceraciones traumáticas 33

- Eritroleucoplasias 33

- Tumoraciones benignas 34

- Procesos infecciosos 35

- Procesos mediados inmunológicamente 37

1.2 Estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas 37

1.3 Tratamiento del carcinoma oral de células escamosas 41

2. Otros tumores malignos de la cavidad oral 44

2.1 Carcinoma verrugoso de Ackerman 44

2.2 Melanoma 45

2.3 Sarcomas de los tejidos blandos de la cavidad oral 45

2.4 Metástasis en la cavidad oral de tumores procedentes de otras partes del organismo 47

2.5 Tumores malignos odontogénicos y de los huesos maxilofaciales 48

2.5.1 Tumores malignos odontogénicos	48
2.5.1.1 Carcinomas odontogénicos	48
2.5.1.1.1 Carcinoma ameloblástico	48
2.5.1.1.2 Carcinoma primario intraóseo NOS	49
2.5.1.2 Carcinosarcoma odontogénico	50
2.5.1.3 Sarcomas odontogénicos	50
2.5.2 Tumores malignos de los huesos maxilares y tejidos cartilagosos ..	51
2.5.2.1 Condrosarcoma	51
2.5.2.2 Osteosarcoma	51
2.6 Tumores malignos de las glándulas salivales	52
2.7 Neoplasias malignas de tipo hematológico con manifestación en la cavi- dad oral	54
2.7.1 Linfomas	54
2.7.2 Mieloma múltiple	55
III. RETOS DIAGNÓSTICOS EN EL PRECÁNCER Y CÁNCER	56
1. Biomarcadores en el carcinoma oral de células escamosas	56
1.1 Biomarcadores implicados en las señalizaciones	57
1.2 Ciclina D1	59
1.3 Gen RAS	59
1.4 PI3K / NF-kB	60
1.5 STAT-3	60
1.6 Anomalías en las señales anti-crecimiento	60
1.7 Evasión de la apoptosis	61
1.8 Inmortalización	62
1.9 Angiogénesis	62
1.10 Invasión y metástasis	63
1.11 Metabolismo xenobiótico	64
2. La saliva y biomarcadores en el cáncer	65
- Genómica y Epigenómica	68
- Transcriptoma	68
- Proteómica	69
- Metabolómica	69
- Microbiota	70
Biomarcadores salivales en cánceres de otras partes del organismo: Pulmón, páncreas, mama y estómago	70
Bibliografía	75
Discurso de contestación del académico numerario Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Llombart Bosch	83

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. José Vicente Bagán Sebastián

**Estado actual del precáncer y cáncer oral:
Retos diagnósticos**

Introducción al acto y agradecimientos

EXCMA. SRA. PRESIDENTA DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,
ILMAS. E ILMOS. SRAS. Y SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

ES PARA MÍ UN AUTÉNTICO HONOR y profunda satisfacción el dirigirme a ustedes en este acto de la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana, donde voy a tener el privilegio de leer y exponer mi discurso de incorporación a la misma para ocupar el sillón número 37, dentro del área de Medicina Oral y Cirugía Oral y Maxilofacial.

Esta insigne Institución es paradigma y ejemplo de excelencia para todos, por lo que representa, su brillantez y destacada notoriedad.

Quisiera empezar reconociendo el prestigio del gran profesional y excelente persona que fue quien anteriormente ocupó dicho sillón 37, el ilustrísimo Dr. D. Carlos Barcia Mariño. Me honra sobremanera el saber que D. Carlos Barcia fue quien lo ocupó, y a quien quisiera dedicar estas mis primeras palabras.

Tuve el inmenso honor de compartir, en el Hospital General Universitario de Valencia, numerosos momentos con el Dr. Barcia, con quien colaboramos en algunos pacientes con patologías interrelacionadas entre nuestras dos especialidades. Siempre aprendí de sus razonamientos clínicos.

Además de su profundo conocimiento de la Neurocirugía, quisiera resaltar su siempre saber estar, su elegancia, rectitud, su amor por la profesión y a sus pacientes; profesión que tan dignamente representó.

Fue, entre los años 70 y 80, jefe de un servicio que incluía Neurocirugía, Neurología y Psiquiatría. Entre los años 2000 y 2011 fue jefe de servicio de Neurocirugía. Desde 2006 hasta su fallecimiento el 7 de Agosto 2014, fue insigne miembro de la Real Academia de Medicina de Valencia.

También, fue Presidente de Honor de la Sociedad de Neurocirugía de Levante, de la que había sido miembro fundador. Igualmente era miembro de la Sociedad Española de Neurocirugía.

Yo me incorporé al Hospital General, como jefe de servicio en el año 1993, hace por lo tanto 25 años. Él ya estaba allí, recuerdo como siempre nos recibía y acogía cuando nos acercábamos a él para consultarle algún paciente.

Ahora y por las circunstancias actuales, voy a ocupar su sillón número 37. Además, en el Hospital General, la policlínica actual del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del que soy jefe de servicio, ocupa las mismas dependencias y espacios donde él estuvo trabajando tantos años, ya que su Servicio de Neurocirugía se trasladó hace ya 8 años a unas nuevas dependencias en otra planta. Entonces, a nosotros nos asignaron para la policlínica, el espacio que había sido ocupado anteriormente por Neurocirugía durante tantos años. Por ello, es un auténtico honor el estar física y diariamente en los mismos espacios y pasillos que él estuvo con sus pacientes.

Quisiera por encima de todo, mostrar mi agradecimiento a los tres miembros de la RAMCV que avalaron mi candidatura cuando me presenté. En primer lugar, a mi respetada y admirada profesora Ana Lluch, ella sabe muy bien lo que para mí representa como baluarte y ejemplo de la Medicina de nuestra época.

En segundo lugar, al profesor Chorro, actual decano de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València.

La tercera persona que me avaló, consideré debería ser un miembro de la RAMCV y al mismo tiempo de mi querido Hospital General, por eso se lo propuse al Dr. Cristóbal Zaragoza, gran amigo, extraordinaria persona y también excelente cirujano y médico. Muchas gracias a los tres por haber aceptado avalarme cuando se lo solicité.

Mi profundo agradecimiento, como no podría ser de otra forma, al profesor Antonio Llombart Bosch, quien ha tenido la amabilidad de contestar a mi discurso de incorporación a la Real Academia. Es mucho lo que le debo reconocer al Prof. Llombart pues ya fue en el año 1980 cuando me acogió en su Departamento de Patología para que gracias a su ayuda y dirigido por el Prof. Amando Peydró, pudiese hacer y luego leer mi tesis doctoral cuatro años des-

pués. Posteriormente fue galardonada con el Premio Extraordinario de Doctorado en 1985.

Sirvan también estas palabras, para expresar mi profundo respeto y agradecimiento a todos los ilustres miembros de la RAMCV, sin distinción, por haber considerado, el pasado día 21 de diciembre 2017 que reunía los requisitos para ocupar el sillón 37.

Quisiera mencionar de forma especial a los profesores Peydró, Carmena a quien el respeto y admiración que le tengo son difíciles de expresar aquí, a los profesores Francisco Gomar, Miguel Ángel Sanz (recientemente incorporado a la Real Academia y de cuyos méritos no puedo expresar más que son un ejemplo para todos nosotros por su destacada excelencia), al Dr. Carlos Guillén Barona y otros muchos más, que me manifestaron su cariño y apoyo y cómo no, a mi gran y admirado amigo Dr. José Montero, excelente cirujano cardiovascular y gran persona, muchas gracias José por tu gran y constante ayuda, que nunca olvidaré.

Desde mi máximo respeto hacia todos ustedes, como miembros de la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunitat Valenciana, quisiera expresar, en este momento, los motivos por los que me presenté a la convocatoria efectuada por la Real Academia en fecha 23 de octubre 2018 para aspirar a ser académico de número, basando mi solicitud en tres hechos que me permito detallar:

1. El primer motivo por mi condición de Académico Correspondiente de esta prestigiosa Real Academia de Medicina y Ciencias afines desde 2010. En estos ocho años he podido constatar, con profundo respeto y admiración, el nivel científico y académico de la misma.
2. En segundo lugar, aspiré a este sillón y con el referido perfil o denominación, por mi vigente condición de Catedrático de Medicina Oral de la Universidad de Valencia desde 1990. En estos 28 años como catedrático de la Universidad de Valencia he participado, organizado y dirigido actividades docentes y académicas dentro de la Medicina Oral y Maxilofacial, que es el área con el perfil de la convocatoria para este sillón 37.
3. Y en tercer lugar, mi actual condición de jefe de servicio del Hospital General Universitario de Valencia, tras concurso oposición en el año 1993. Ocupo

la plaza de jefe servicio, desde hace 25 años, del actualmente denominado Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial, servicio que me ha honrado poder dirigir y gestionar en todos los aspectos de la Estomatología y Cirugía Maxilofacial, según el catálogo de prestaciones de la sanidad pública valenciana.

Ya en estos 25 años como jefe de servicio mi vocación y auténtica dedicación ha sido y lo es, fundamentalmente el diagnóstico y tratamiento de las lesiones orales potencialmente malignas y el cáncer oral. Por eso elegí este título para mí discurso. Sin embargo, me permito decir que mi auténtica pasión y vocación es el paciente, como para cualquier médico debe ser, tanto en la consulta de policlínica y como en los quirófanos.

Junto a mi actividad asistencial debo indicar mi profundo interés por la docencia e investigación. Justificación de esto último es mi condición actual de Director de la Escuela de Doctorado de la Universitat de Valencia, tras la votación que tuvo lugar por todos los coordinadores de programas de doctorado de la Universidad de Valencia en Julio de 2015.

Es para mí un auténtico honor el poder dirigir este centro de la Universidad de Valencia al que están adscritos alrededor de 4.300 alumnos. Desde aquí quisiera mostrar mi agradecimiento al equipo directivo de la Escuela de Doctorado (profesora Amparo Urbano y profesor Ismael Mingarro) y a todo el personal adscrito a la misma, que tanto me han ayudado durante este tiempo.

También y como muestra de esta implicación con la docencia e investigación, en octubre del 2015 fui, en este caso, designado por la Consellería de Sanitat Universal y Salut pública, Director de Docencia e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia, cargo que sigo ocupando en este momento, compatibilizándolos con mi puesto de jefe de servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial, desarrollando toda mi actividad asistencial, docente e investigadora exclusivamente dentro de las instituciones públicas valencianas.

Mi agradecimiento, igualmente al Hospital General, a su director gerente Dr. Enrique Ortega y demás miembros del comité de Dirección, que siempre me han ayudado y permitido colaborar con ellos. A Ricardo Campos, amigo y subsecretario general de la Consellería de Sanitat Universal y Salut Pública.

Como señalé antes, ya hace ahora 25 años, en 1993, tuve la oportunidad de concursar a una plaza de jefe de servicio en el Hospital General Universitario de Valencia. Me presenté porque quería implicarme de un modo más directo y profundo con la realidad de la “Medicina Oral y Cirugía Oral y Maxilofacial”.

Ya en aquel momento encontré a muchas personas con las que he trabajado muchos años y les debo no poco, desde el Dr. Francisco Cardona Tortajada, al Dr. Enrique Lloria de Miguel, este último lamentablemente ya fallecido. Una persona con la que compartí muchas horas de quirófano en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con precáncer y cáncer oral. Por desgracia él ya no está entre nosotros, pero sin dudas si todavía viviese estaría aquí presente con la misma ilusión como si a él le estuviesen nombrando académico.

También no debo dejar de mencionar a mi gran amigo catedrático de esta Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de ORL, Prof. Jorge Basterra Alegría. Él ha sido y es un gran apoyo para mí, tanto profesional como personalmente.

Ya en mi Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial quisiera mostrar mi público agradecimiento a todos aquellos con los que he tenido la suerte de compartir tantos momentos en el manejo diario de la patología oral y maxilofacial. Los médicos estomatólogos y cirujanos maxilofaciales de mi servicio, doctores Poveda, Sanchis, Carbonell, Murillo, Díaz y Leopoldo entre otros.

Todos ellos han colaborado para que el Servicio fuese nombrado, tras RESOLUCIÓN de la Consellería de Sanidad de 21 de marzo de 2006, publicada en el Diario Oficial de la Generalitat Valenciana del 2 de mayo de 2006, Unidad de Referencia de Estomatología para toda la Comunitat Valenciana.

Sin olvidar al personal de administración y de enfermería del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial que de forma tan maravillosa y entregada nos ayudan y colaboran en el mejor tratamiento de nuestros pacientes, así como al personal de la dirección de docencia e investigación del hospital, particularmente a Elisa, por su inestimable ayuda en estos años.

Haciendo un poco de historia diré que el Servicio que dirijo se creó en el año 1929 al reorganizarse el Cuerpo de la Beneficencia Provincial por iniciativa de su decano, el Dr. López Trigo, quien considerando imprescindible dotar de esta nueva especialidad, propuso a la Excelentísima Diputación Provincial de

Valencia la organización del nuevo servicio, que en aquel momento se denominó de Estomatología.

Fue su primer jefe de servicio, tras obtener la plaza por oposición en 1932, el Dr. D. Luis Lafora García, eminente alumno del prestigioso Prof. Landete, quien ocupó dicha jefatura desde 1932 hasta 1967.

El decano del cuerpo, profesor López Trigo orientó la especialidad en un sentido más amplio que el puramente odontológico, extendiéndolo a toda la Estomatología y Cirugía Maxilofacial. Por lo tanto, ya en nuestro servicio y en las estadísticas todavía hoy registradas, del año 1947, se atendieron 3.643 primeras visitas y se intervinieron quirúrgicamente pacientes con labios leporinos, cánceres orales y fracturas maxilares, como muchas de las actividades que hoy se consideran en el servicio.

Este fue, por lo tanto, el primer servicio en Valencia de Estomatología y Cirugía Maxilofacial como tal.

Tras el Dr. Lafora le siguieron otros jefes de servicio como el Dr. Emilio Aliaga Boniche, hermano del ilustre y reconocido dermatólogo Prof. Adolfo Aliaga Boniche y posteriormente ocupó la plaza de jefe de servicio el Dr. Jerónimo Torralba. Finalmente, en 1993 y tras la jubilación del Dr. Torralba, salió la plaza de jefe de servicio a concurso público oposición, siendo entonces cuando me presenté a la misma, ya por entonces era catedrático de la Universidad de Valencia y desde ese momento ocupo dicho puesto.

Además, gracias a todos mis compañeros del Departamento de Estomatología de la UV, donde debo destacar a la profesora Yolanda Jiménez (actual vicedecana de la Facultad de Medicina y Odontología), a los profesores Peñarrocha, Silvestre y Gavaldá, entre otros muchos. Me honra formar parte del Departamento de Estomatología, junto a todos ellos. Quisiera mostrar mi profundo respeto y admiración a una persona de dicho departamento que ya no está y siempre me ayudó, el profesor José Antonio Canut Brusola.

A nivel internacional nunca olvidaré y reconoceré bastante la ayuda que me prestó, desde que lo conocí, el Profesor Crispian Scully, profesional de máximo prestigio internacional y decano del Eastman Institute de Londres desde 1993-2008. Él me guió y siempre me ayudó a formarme, durante los años que

nos conocimos y hasta muy recientemente ya que lamentablemente falleció en 2017.

El legado del Prof. Scully es tan grande que solo entrar en su CV estremece a cualquiera. A él le debo gran parte de lo que profesionalmente he conseguido, sin ninguna duda y por eso quiero aquí hacer muestra pública de mi profundo agradecimiento a su persona y guía como maestro mío.

Igualmente, mi profundo agradecimiento a los grandes profesionales que también nos ayudaron a formarnos en Valencia, como mi querido Dr. José María Casal, al Dr. D. Federico Carbonell, Dr. Jaime Bonet Marco, Dr. Juan M. Mínguez y Dr. Enrique García Martínez entre otros muchos. A mi respetado Dr. Francisco Carmona Arroyo, excelente cirujano maxilofacial que, tras sus inicios en el Hospital General, antes de que yo llegara allí, luego se trasladó a La Fe. El Dr. Carmona fue uno de los profesionales que más me ayudó y enseñó, siendo un auténtico maestro y guía para mí, allá por los años 1980.

También quiero señalar la gran ayuda y siempre colaboración que me ha prestado el Prof. Francisco Vera Sempere (catedrático de Anatomía Patológica de esta Universidad y Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del hospital La Fe de Valencia). Así como al Prof. Carlos Camps Herrero, profesor de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Oncología del Hospital General Universitario de Valencia, con quien tengo el honor de colaborar en algunos de sus proyectos de investigación. También mi agradecimiento al profesor Federico Pallardó, hasta hace poco decano de la Facultad de Medicina y Odontología y amigo, así como al Prof. Guillermo Sáez, a ambos mi reconocimiento por su gran ayuda.

Por último y lo más importante, mis palabras de cariño y agradecimiento en primer lugar a toda mi familia, y particularmente de forma especial a mis padres por el apoyo que siempre me dieron.

A mis hijos, nietos y como no a la persona más importante de mi vida, a mi mujer Carmen. Hemos compartido tantos momentos juntos, que sería imposible, aquí, decir con palabras mi agradecimiento y cariño, por todo lo que se merece.

Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos

Seguidamente voy a iniciar la presentación de mi discurso de incorporación a la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana. El título del mismo es: **Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos.**

Empezaremos por las lesiones y condiciones precancerosas, que es como inicialmente se denominaban los estados que tenían un mayor riesgo de desarrollar un cáncer oral. Así pues, en 1973, y en una reunión patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 1973), se definió la lesión precancerosa como una alteración morfológica en un tejido en el que es más probable que ocurra un cáncer oral que en el tejido próximo a él, y aparentemente sano.

Una condición precancerosa, en cambio, era un estado generalizado que se asociaba con un riesgo notablemente mayor de evolucionar a cáncer.

Como lesiones precancerosas se incluían la leucoplasia, la eritroplasia y las lesiones orales en los pacientes que fumaban cigarrillos de forma invertida. Se consideraban condiciones precancerosas la fibrosis oral submucosa, la queilitis actínica, el liquen plano y el lupus eritematoso discoide.

Posteriormente se estableció el concepto de “alteraciones potencialmente malignas de la mucosa oral”, siendo las siguientes: leucoplasia, eritroplasia, fibrosis oral submucosa, lesiones palatinas en fumadores que lo hacen de forma invertida, el liquen plano y el lupus eritematoso discoide.

Además, se incluían los pacientes con síndromes hereditarios infrecuentes, como el xeroderma pigmentoso y la anemia de Fanconi, donde se constata una mayor frecuencia de cáncer oral. Igualmente se ha señalado con mayor probabilidad en inmunodeficiencias, por ejemplo, las debidas al empleo de fármacos inmunosupresores o en la infección por VIH.

El cáncer oral también se ha descrito en pacientes que sufren la enfermedad de injerto contra huésped tras trasplantes (van der Waal, 2014).

Esta catalogación en lesiones potencialmente malignas, se aceptó universalmente y es la que actualmente se mantiene vigente. Por la amplitud del tema, hemos considerado centrarlo en la entidad más frecuente de las potencialmente malignas en la mucosa oral, que es la leucoplasia oral.

I. LEUCOPLASIA ORAL

1. Definición de leucoplasia oral

Además de la más frecuente, la leucoplasia oral es sin dudas, la más conocida de todas las lesiones potencialmente malignas. La primera definición de la OMS de leucoplasia se propuso en 1978 para indicar la presencia de manchas o placas blancas que no se pueden confundir clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad establecida.

Entre las enfermedades que pueden presentarse como lesiones orales de color blanco y que pueden confundirse clínicamente con una leucoplasia están las siguientes:

- Nevo blanco esponjoso
- Queratosis friccional (alveolar)
- Morsicatio buccarum
- Línea alba
- Quemadura química
- Candidiasis pseudomembranosa
- Leucoedema
- Liquen plano
- Lesión liquenoide
- Liquen esclero-atrófico
- Lupus eritematoso
- Leucoplasia vellosa
- Palatitis nicotínica
- Sífilis secundaria

- Papiloma y lesiones hiperplásicas asociadas al virus del papiloma humano (VPH)
- Carcinoma de células escamosas

Posteriormente, en una reunión de consenso internacional que tuvo lugar en 1984, se hizo una modificación en la definición de la OMS de 1978: 'indicando que la leucoplasia oral no está asociada con ningún agente etiológico físico o químico, excepto el uso de tabaco' (Axéll y cols. 1984).

En 2002, se recomendó hacer una distinción entre lo que sería un primer diagnóstico clínico provisional de leucoplasia oral y lo que sería el diagnóstico definitivo que se efectúa tras la biopsia y el correspondiente estudio histológico (van der Waal & Axéll, 2002; Warnakulasuriya y cols. 2007; van der Waal, 2015).

Lodi y colaboradores en 2016 definen finalmente la leucoplasia oral como una mancha o placa predominantemente blanca de la mucosa oral que no se desprende al raspado. Suele ser asintomática y con frecuencia pasa desapercibida para el paciente hasta que el mismo se la ve o bien hasta que en una revisión rutinaria es detectada por un médico o bien odontólogo. Estas lesiones tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer que las personas de la población general (Lodi y cols. 2016).

2. Epidemiología de la leucoplasia oral

La leucoplasia no es una lesión infrecuente, aunque es muy variable entre áreas geográficas y grupos demográficos, la prevalencia de leucoplasia en la población general varía de menos del 1% a más del 5% (Axéll, 1987). Bouquot estudió 23.616 personas estadounidenses blancas siendo la leucoplasia la lesión de la mucosa oral más común (Bouquot, 1986). Ikeda y cols. en 1991 hicieron un estudio epidemiológico de la leucoplasia oral en una población seleccionada de 3.131 japoneses (504 mujeres, 2.627 hombres, con edades entre 18-63 años, edad media 35,9 años). La prevalencia de la leucoplasia oral fue del 2.5%; 2.7% y 1.0% para hombres y mujeres, respectivamente, una diferencia que es estadísticamente significativa (p menor que 0,001). El por-

centaje de fumadores fue del 75,3% para los pacientes con leucoplasia y del 47,8% para aquellas personas que no tenían leucoplasias (Ikeda y cols. 1991).

Reichart en Alemania, en 2000, hizo otro estudio epidemiológico, hallando que la leucoplasia estaba presente en el 1.8% de la población; los hombres tenían más afectación que las mujeres (2.3 veces mayor). Hubo asociación entre la prevalencia de leucoplasia y un nivel educativo más bajo (Reichart, 2000).

Petti, en 2003, en una revisión sistemática que incluyó estudios con más de 1.000 individuos, estimó que la prevalencia de leucoplasia oral estaba comprendida entre el 1,49% y 4,27% (Petti, 2003). En un estudio realizado por Nagao en Japón en 2005, se informó que la tasa de incidencia por 100.000 personas era de 409,2 en los hombres y 70 en las mujeres (Nagao, 2005).

La leucoplasia es mucho más frecuente entre fumadores que en los no fumadores. Sin embargo, hay resultados contradictorios en los estudios que analizan el posible papel de la infección por el virus del papiloma humano en la misma (van der Waal, 2010; Bagan y cols. 2007).

Hay muchas leucoplasias en las que no se conoce el factor etiológico de las mismas y que las denominamos idiopáticas. Sobre éstas es donde se están centrando la mayoría de los estudios etiopatogénicos actuales de esta lesión precancerosa oral.

3. Cuadro clínico de la leucoplasia oral

Clínicamente, las leucoplasias se pueden clasificar en formas homogéneas (son superficies planas, finas y con un color blanco uniforme) y las del tipo clínico no homogéneo. Estas últimas, a su vez se subdividen en primer lugar en eritroleucoplasias y formas verrugosas. Las eritroleucoplasias se pueden presentar con combinaciones de lesiones blancas y eritematosas en su superficie, a ello se le denomina moteada o bien eritroleucoplasia en forma nodular, compuestas por numerosas zonas redondeadas en forma de pequeños nódulos, con zonas eritematosas interpuestas entre los mismos.

Finalmente tenemos las del tipo clínico verrugoso que, aunque son de color blancas, sin embargo, tienen zonas exofíticas, con formaciones dactiliformes y similares totalmente a una coliflor.

Hay una forma especial de leucoplasia verrugosa que es la denominada leucoplasia verrugosa proliferativa, con una gran tendencia a transformación en carcinoma oral de células escamosas (van der Waal, 2010). En esta especial forma tan agresiva de leucoplasia hemos focalizado gran parte de nuestra investigación en los últimos años.

4. Diagnóstico de la leucoplasia oral

Con la clínica, antes referida, solo podríamos hacer un diagnóstico clínico provisional de las leucoplasias, siendo necesaria la biopsia, con el correspondiente estudio histopatológico para alcanzar el diagnóstico definitivo de las mismas.

De la biopsia se desprende que vamos a encontrar dos tipos histológicos: las leucoplasias que presentan histológicamente solo signos de hiperplasia epitelial con ausencia de signos displásicos en las mismas y en segundo lugar las denominadas leucoplasias con displasia epitelial.

Recientemente la Organización Mundial de la Salud, en 2017, ha reorganizado los tipos de displasia epitelial, de tal forma que, así como antes considerábamos las formas de displasia leve, moderada y severa, en las que la displasia severa era sinónimo de carcinoma *in situ*, ahora, se han dividido en las formas displásicas de bajo grado y alto grado (Müller, 2017).

5. Carácter precanceroso de la leucoplasia oral

La leucoplasia oral es una lesión precancerosa cuya tendencia a desarrollar cáncer es conocida desde hace muchos años. La posibilidad de transformación maligna y su porcentaje de malignización varía ostensiblemente dependiendo de las fuentes y autores que han analizado este aspecto.

Según la guía recientemente editada por la Sociedad Española de Cirugía Bucal en 2017 y coordinada por el profesor José Manuel Aguirre Urizar, Catedrático de Medicina Bucal de la Universidad del País Vasco, excelente profesional y aún mejor amigo, el porcentaje de malignización de la leucoplasia es variable dependiendo de diferentes aspectos, sin embargo, se considera que no es supe-

rior al 15%. Las leucoplasias homogéneas presentan cifras de malignización que no superan el 2%, sin embargo, en el caso de las leucoplasias verrugosas proliferativas esta degeneración maligna puede llegar a ser del 70% y en algunos estudios alcanzan hasta el 100% de sus casos (Aguirre y cols. 2017).

Nosotros, en el 2011, hicimos un estudio retrospectivo de la leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) que fue publicado en la revista *Oral Oncology*, la de mayor factor de impacto en JCR en la última edición en nuestra especialidad. Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 1 año, con un promedio de 7,53 años (SD = 4,18). La edad promedio de los pacientes fue de 61,69 (SD = 11,76) años. El 65,5% eran mujeres y el 34.5% hombres. También comprobamos que los pacientes con LVP que desarrollaron más cánceres eran sobre todo las mujeres y no fumadoras. Las lesiones neoplásicas se desarrollaron fundamentalmente en las encías (Bagan y cols. 2011).

Warnakulasuriya y Ariyawardana hicieron un análisis, en una revisión sistemática sobre la transformación maligna de la leucoplasia oral. Comprobaron 1.032 artículos, para llegar a seleccionar 24 de los mismos. Hallaron que el porcentaje medio de degeneración maligna era del 3,5% con un amplio rango que oscilaba desde 0,13 al 34%. Justifican estas cifras tan dispares, entre los diferentes estudios, por la heterogeneidad de los mismos al ser muchos retrospectivos (Warnakulasuriya y cols. 2016).

El Profesor van der Waal analizó, en el año 2009, los factores que claramente influyen en la transformación maligna de las leucoplasias orales en carcinoma oral de células escamosas (van der Waal, 2009).

Vamos a analizar uno a uno dichos factores y en qué grado condicionan la posible degeneración maligna. Sin embargo, y antes de describirlos, debemos señalar que la presencia de displasia epitelial, a menudo asociada a lesiones clínicas no homogéneas del subtipo eritroleucoplasia o verrugosa son los indicadores más fiables de la posible transformación maligna.

De todas formas, también es posible, aunque poco frecuente, la transformación maligna de las leucoplasias homogéneas sin displasia epitelial (van der Waal, 2009).

5.1 La edad y el sexo. Su influencia en la posible malignización de la leucoplasia oral

En relación a la edad, la mayoría de los artículos analizados demuestran un mayor riesgo de malignización en pacientes mayores de 60 años (Lee y cols. 2000). En la mayoría de los artículos analizados se puede constatar que hay un mayor riesgo de malignización en las mujeres, así como en edades superiores a los 60 años. Ello presenta un nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D en la guía de leucoplasia de la Sociedad Española de Cirugía Bucal.

Esa misma tendencia se comprueba no solo en las leucoplasias homogéneas, sino igualmente en las leucoplasias verrugosas proliferativas y en las que presentan displasias histológicamente (Aguirre y cols. 2017).

5.2 Tiempo de evolución de las lesiones

Algunos artículos indican que las leucoplasias con un tiempo de evolución mayor de 10 años tienen un riesgo más alto de malignización que las leucoplasias con un tiempo de evolución más corto. Por lo tanto, los mayores porcentajes de transformación maligna se observan a medida que las leucoplasias tienen un mayor tiempo de evolución. En este sentido, las leucoplasias verrugosas, aquellas que tienen múltiples localizaciones y las que presentan displasia epitelial van a tener un tiempo medio para llegar a la malignización menor que el resto de las leucoplasias. Las malignizaciones, en estos casos, parecen tener lugar dentro de los cinco primeros años de evolución desde que son diagnosticadas (Aguirre y cols. 2017).

5.3 Localización de las lesiones

Las localizaciones en las que más frecuentemente se señala la transformación maligna son la lengua, el suelo de boca y las encías (Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D) (Aguirre y cols. 2017).

5.4 Tipos clínicos de las leucoplasias

La bibliografía analizada permite confirmar la existencia de una relación significativa entre la transformación maligna y las leucoplasias no homogéneas, así

como entre la presencia de displasia epitelial (moderada o severa) y las leucoplasias no homogéneas (Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D).

Hay coincidencia en señalar que las leucoplasias orales clínicamente no homogéneas también tienen una mayor capacidad de sufrir transformación maligna, especialmente las localizadas en lengua y suelo de boca, y en pacientes fumadores (Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D).

Las leucoplasias multifocales presentan un mayor porcentaje de transformación maligna que las leucoplasias localizadas (Nivel de evidencia 2+ y Grado de recomendación D).

El porcentaje de transformación maligna de las leucoplasias verrugosas proliferativas es más elevado que el del resto de las leucoplasias no homogéneas (Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación C) (Aguirre y cols. 2017).

5.5 El tamaño de la leucoplasia

Holmstrup y cols. (2006) en un estudio retrospectivo de pacientes con leucoplasia concluyeron que las leucoplasias $\geq 200 \text{ mm}^2$ presentan un riesgo 5,4 veces superior de desarrollar cáncer a aquellas que tienen una superficie $< 200 \text{ mm}^2$.

5.6 Displasia epitelial

Para caracterizar la displasia epitelial consideramos los siguientes datos:

Datos arquitecturales

- Estratificación irregular del epitelio.
- Pérdida de polaridad de las células basales.
- Crestas epiteliales anómalas (en gota, bulbosas).
- Aumento del número de mitosis.
- Mitosis anormales en zonas altas del epitelio, siendo superficiales.
- Queratinización prematura de células epiteliales aisladas.
- Perlas de queratina dentro de las crestas interpapilares.

Datos citológicos

- Variación anormal en el tamaño nuclear.

- Variación anormal en la forma nuclear.
- Variación anormal en el tamaño celular.
- Variación anormal en la forma celular.
- Aumento en la proporción núcleo/citoplasma.
- Aumento del tamaño nuclear.
- Mitosis atípicas.
- Aumento del número/tamaño nucleolos.
- Hiperchromatismo.

Actualmente no existe un factor predictivo de la posible transformación maligna de una leucoplasia oral que muestre una especificidad del 100%, pero la valoración de la displasia epitelial se considera el dato más importante.

Aunque existe un importante debate, la mayoría de los estudios concluyen que las leucoplasias orales que muestran displasia epitelial de alto grado presentan una mayor probabilidad de que se desarrolle un carcinoma oral que aquellas que presentan displasia epitelial de bajo grado. El grado de displasia epitelial es considerado, por lo tanto, un factor de riesgo importantísimo.

Sin embargo, hay que tener presente que la displasia epitelial hallada en una biopsia incisional de una leucoplasia puede no ser representativa del comportamiento total de la lesión (Holmstrup y cols. 2006).

5.7 Marcadores biomoleculares

Aguirre y cols., 2017 en su guía nos describen este apartado con detalle, habiendo sido autorizado el autor de este discurso, por parte del coordinador de la guía, para la reproducción de este apartado de su tratado.

Para la detección de estos marcadores moleculares se emplean técnicas de tipo citogenéticas/citogenéticas que se describen a continuación:

- MSI: Inestabilidad de microsatélites. La inestabilidad en microsatélites (MSI) es una situación en la cual la longitud de un microsatélite ha aumentado o disminuido en la línea germinal. Esta variación implica un cambio somático en la talla del microsatélite. Los microsatélites son particularmente susceptibles a errores en la replicación, debido a que su estructura

repetitiva propicia que la ADN polimerasa se equivoque al copiar la hebra molde del ADN.

- LOH: Pérdida de heterocigosidad. Proceso importante en la inestabilidad cromosómica ya que conlleva la inactivación de genes supresores. Esta anomalía, en concreto en los brazos 3p y 9p, ha sido asociada como posible marcador predictivo de alto riesgo de malignidad de una lesión. No obstante, si a estas anomalías de los brazos 3p y 9p le añadimos la pérdida en alguno de estos cromosomas 4q, 8p, 11q, 13q y 17p, el OR se eleva, por lo que el grado de riesgo de malignización de la lesión es aún mayor.

- Ploidía del ADN: La ploidía indica la cantidad de cromosomas que tiene una célula. Las células normales son diploides y duplican su carga de ADN, haciéndose tetraploides para repartir una cantidad diploide de ADN a cada una de sus células hijas. Este proceso de reparto cromosómico puede presentar alteraciones. Una célula puede duplicar su carga de ADN sin dividirse, convirtiéndose en una célula tetraploide, pudiendo repetirse este error en la misma célula, convirtiéndose en octaploide, y sucesivamente, en una célula poliploide. Por otra parte, una célula podría dividir asimétricamente su ADN, no donando una carga similar a cada célula hija, apareciendo células aneuploides. La existencia de alteraciones en la carga o reparto normal del ADN de las células (alteraciones en la ploidía del ADN) implica la posibilidad de activación de oncogenes o la pérdida de función de genes supresores tumorales. El incremento de la tasa de proliferación celular ligado al proceso de transformación maligna conlleva un efecto, denominado inestabilidad genómica, que implica un incremento del riesgo de adquisición de alteraciones cromosómicas y moleculares que predisponen al cáncer, entre las que se encuentran las alteraciones en la ploidía del ADN.

El estado de ploidía del ADN se puede medir mediante citometría de flujo (FCM- ADN) o citometría de imagen (ICM- ADN). La mayoría de los estudios publicados concuerdan en que la citometría de imagen es una prueba con una mayor sensibilidad y especificidad que la citometría de flujo, en la detección de células aneuploides en tejidos displásicos con riesgo de progresión cancerígena.

- MPLA: es una sonda múltiple de ligadura dependiente amplificadora utilizada como medida de alteraciones cromosómicas numéricas, con ganancias y pérdidas de hasta 40 localizaciones puntuales en una PCR simple, lo que permite un análisis cuantitativo de los números de copias de cromosomas múltiples. Solo un estudio ha empleado esta técnica en la detección de marcadores moleculares predictivos de malignidad obteniendo resultados significativos.

En resumen, de los marcadores moleculares estudiados hasta ahora en la literatura científica, no hay un consenso generalizado sobre cuál ha de ser el marcador molecular predictivo ideal para la evaluación del riesgo de evolución a cáncer de la leucoplasia oral. No hay ningún método pronóstico descrito hasta la actualidad que sea de aplicación fiable en la rutina diaria. Nivel de evidencia 2++ - Grado de recomendación B.

6. Tratamiento de la leucoplasia oral

En referencia al tratamiento de la leucoplasia oral, durante años y en la literatura médica se han propuesto diversas formas de tratarlas, sin embargo, a fecha de hoy hay poca evidencia científica sobre qué procedimientos disminuyen el riesgo real de recurrencia y de transformación maligna.

En primer lugar, si existen factores etiológicos, incluyendo hábitos tabáquicos, enólicos o factores irritativos se deben eliminar, y ver si existe una posible regresión tras la eliminación de estos factores en un periodo de observación de 2-4 semanas, aunque en ocasiones se necesita más tiempo.

Algunas lesiones, tanto homogéneas como no homogéneas, han mostrado una regresión clínica o incluso desaparición, de forma espontánea, tras el cese de los hábitos.

Poate y Warnakulasuriya (2006) afirmaron que el cese del hábito tabáquico es clave para el control de las lesiones de leucoplasia oral. Asimismo, también es importante actuar sobre la toma de alcohol, ya que el consumo de este se ha asociado con un incremento en el número de recurrencias tras el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento quirúrgico sobre todo en aquellas lesiones que presentan displasia moderada o severa o lo que hoy consideramos displasias de alto grado, así como en aquellos pacientes que presentan las lesiones en una localización considerada de riesgo, tales como la lengua o el suelo de la boca.

Sin embargo, en caso de lesiones sin displasia epitelial o con displasia leve que son consideradas de bajo riesgo, la decisión de tratar o no puede estar influenciada por la extensión de la lesión y su localización anatómica.

El tratamiento quirúrgico puede llevarse a cabo mediante eliminación quirúrgica con bisturí, cirugía con láser, crioterapia o terapia fotodinámica. Estas suelen ser las modalidades terapéuticas de elección por la mayoría de especialistas.

La eliminación de las lesiones mediante escisión quirúrgica con bisturí, tiene la ventaja de poder analizar histológicamente toda la muestra obtenida, aún a pesar de haber tomado previamente una biopsia incisional. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen lesiones extensas podría ser dificultosa por ocupar importantes áreas de la mucosa oral y requerir injertos tras la resección. Para estos casos tan extensos una técnica muy apropiada es el tratamiento con láser CO₂.

Al realizar la cirugía escisional en una leucoplasia, para algunos autores, se disminuye el riesgo de transformación maligna en un porcentaje mayor al 50% . Incluso, algunos otros señalan que las lesiones no tratadas tienen cinco veces más riesgo de transformación maligna que las tratadas quirúrgicamente. Si bien, este aspecto es muy confuso porque otros autores, por el contrario, hablan de una tasa de malignización similar en lesiones tratadas, con las lesiones no tratadas quirúrgicamente. A pesar de todo lo señalado, no hay evidencia científica clara de que alguna modalidad de tratamiento asegure el que no se desarrolle posteriormente un carcinoma oral de células escamosas.

Aunque sea por razones éticas, ya que es considerada una patología potencialmente maligna, siempre deberemos tratarlas o como mínimo vigilarlas periódicamente (Lodi y cols. 2016).

Se han descrito varios tipos de láser para el tratamiento de la leucoplasia oral, incluyendo el láser de dióxido de carbono (CO₂), el Neodimio-YAG (Nd: YAG) o el láser de Argón y KTP. El tratamiento mediante láser CO₂, comparado con la escisión quirúrgica con bisturí frío, muestra menor dolor postoperatorio y menor inflamación, convirtiéndole en un método alternativo a la terapia convencional (Mogedas-Vegara y cols. 2016).

También se ha propuesto la crioterapia, es un método que destruye localmente los tejidos lesionados por congelación *in situ*. Entre sus ventajas se incluyen el bajo sangrado así como la baja incidencia a las infecciones secundarias y la ausencia relativa de dolor y cicatrices.

Algunos autores hallaron un mayor éxito tras el tratamiento con crioterapia en aquellas lesiones que presentaban displasias, así como en las lesiones con unas superficies más planas y menos verrugosas. Por el contrario, las localizaciones en lengua necesitaban un número mayor de aplicaciones.

Por otro lado, algunos autores señalan que la crioterapia no parece aportar grandes beneficios y el porcentaje de recurrencias es de 20-71,4%. En cambio, para autores como Chen y cols. (2015) sería un tratamiento efectivo en la leucoplasia oral.

También se emplea el tratamiento con terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico (PDT). Es un tratamiento poco invasivo y que puede utilizarse varias veces. Consiste en la aplicación tópica o sistémica de un agente fotosensibilizante (ácido 5-aminolevulínico) que es retenido selectivamente en los tejidos y tras la aplicación de una luz correspondiente a una longitud de onda óptima, crea unas especies reactivas de oxígeno capaces de inducir daño citotóxico.

Algunos estudios proponen el uso de la terapia fotodinámica (PDT) con ALA tópica combinada con un láser de diodo (LED) para irradiar grandes áreas o zonas con dificultades anatómicas. En la actualidad, se ha establecido un protocolo para el uso de estos agentes fotodinámicos. El más utilizado consiste en la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico al 20% asociado a luz LED

durante 15 minutos con un intervalo de 7 días entre cada sesión (Selvam y cols. 2015).

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

Se ha demostrado en numerosos estudios, incluida una revisión Cochrane, con ninguno de estos tratamientos se obtienen resultados realmente efectivos en la mayor parte de los casos tratados y sobre todo con el objetivo de prevenir o disminuir el riesgo de transformación maligna.

Por lo tanto, la pregunta sigue estando presente en si debemos tratar o no la leucoplasia oral con métodos como los descritos anteriormente.

En el caso de tener una displasia epitelial, la mayoría de los profesionales aconsejan el tratamiento, aunque se ha señalado que las leucoplasias displásicas pueden regresar espontáneamente o incluso desaparecer por completo, pero esto último es muy cuestionable. A su vez, la regresión espontánea de las leucoplasias no displásicas, según la experta opinión del Prof. Isaac van der Waal, es extremadamente rara.

La cesación de los hábitos de fumar puede dar como resultado la regresión de la leucoplasia y siempre deberíamos insistir en este aspecto.

En caso de escisión quirúrgica o evaporación con láser de CO₂, probablemente la mayoría de los profesionales tomamos un margen muy limitado por la condición benigna de la leucoplasia. Sin embargo, se sabe que la efectividad del tratamiento quirúrgico, en la leucoplasia oral, está en gran medida influenciado por el margen que demos en la extirpación. En muchas leucoplasias, no hay una delimitación clara, lo que obstaculiza la extirpación o evaporación de láser con márgenes adecuados.

Las revisiones se deben hacer cada 3-6 meses dependiendo de varios aspectos, como la extensión de la leucoplasia y la presencia y grado de displasia epitelial. (van der Waal, 2018).

II. CANCER ORAL

Dejando ya el precáncer nos introducimos en el **cáncer oral** que continúa siendo un problema importante de salud pública, así el número estimado de nuevos cánceres de la cavidad oral y faringe en los Estados Unidos de América en 2017 (Siegel y cols. 2017) fue de 49.670 (en ambos sexos) 35.720 (hombres) 13.950 (mujeres). La cifra estimada de muertes por cánceres de cavidad oral & faringe en USA en 2017 fue 9.700 (en ambos sexos), 7.000 (hombres) 2.700 (mujeres). Son más frecuentes, sobre todo, en grandes fumadores y bebedores de alcohol (Shield y cols. 2017).

El cáncer oral tiene múltiples formas de presentación lo que hace, en ocasiones, difícil su reconocimiento, sobre todo en las etapas iniciales del mismo.

De los cánceres orales, es el carcinoma oral de células escamosas (COCE) el más frecuente, representando alrededor del 90% (Bagan y cols. 2010). Hay otros cánceres orales, aparte del de células escamosas, pero todos ellos no sobrepasan, en frecuencia, el restante 10%. Entre ellos debemos señalar las metástasis de tumores primarios en otras localizaciones, los melanomas, los sarcomas, los tumores malignos de las glándulas salivales, los de origen odontogénico, así como los malignos de los maxilares. Finalmente, y aunque con menor frecuencia también vemos tumores malignos, en la cavidad oral, de los elementos hematopoyéticos, como son los linfomas, las leucemias y el mieloma múltiple.

De todos estos tumores malignos describiremos sus características clínicas más distintivas y representativas, señalando el diagnóstico diferencial, sobre todo en el caso del carcinoma oral de células escamosas en estadios iniciales, por su importancia.

1. Carcinoma oral de células escamosas

Como hemos indicado antes, es el más frecuente y se localiza fundamentalmente, en más del 50% de los casos en la lengua, en los bordes laterales y suelo de boca. Si bien, es posible encontrar estos carcinomas en cualquier localización de la mucosa oral como el paladar, mucosas yugales, encías, mucosa labial, etc. (Bagan y cols. 2010).

En el carcinoma oral de células escamosas podemos distinguir unas etapas iniciales o tempranas y las tardías o estadios avanzados (Bagan & Scully, 2011).

1.1 Estadios iniciales del carcinoma oral de células escamosas

Inicialmente, las lesiones se manifiestan como áreas eritroleucoplásicas localizadas y habitualmente bien delimitadas. Lo único significativo de las mismas, además de su color rojo o combinadamente rojo y blanco, es la textura de las mismas, en las que la mucosa ha perdido parte de su elasticidad.

En los primeros momentos no suelen estar ulcerados, pero cuando progresan en el tiempo, y sobre las zonas eritroleucoplásicas van originándose una o varias zonas ulceradas, que emergiendo sobre dichas placas muestran ya desde un principio unos límites algo irregulares, una profundidad de las mismas que va incrementándose gradualmente, unos bordes sobreelevados y sobre todo la ya señalada pérdida de su elasticidad. Cuando se transforma en ulceración, se aprecia una dureza evidente al tacto.

Desde que se inician estas áreas o placas blanco-eritematosas hasta que empiezan a aparecer sobre las mismas las ulceraciones pueden pasar algunos meses. Hasta que se ulceran no suelen producir dolor, solo algunas molestias inespecíficas; si bien cuando ya se establece la ulceración entonces el/la paciente empieza a experimentar un dolor mantenido en esa zona, habitualmente irradiado a zonas próximas. A medida que aumenta la extensión de la lesión ulcerada el dolor se incrementará progresivamente.

Junto a las áreas rojas, blancas y ulceraciones, en estas etapas tempranas también es posible visualizar un crecimiento tumoral precoz en forma exofítico de bordes mal definidos. Todo lo descrito anteriormente, y mientras la lesión presenta un tamaño inferior a los 2 *cm* en diámetro mayor, se considera etapas muy iniciales del carcinoma oral de células escamosas.

Una vez las lesiones progresan en el tiempo se van haciendo cada más extensas pasando, en unos pocos meses, de un tamaño inferior a 2 *cm* hasta el límite superior de lo que se consideran estadios iniciales del carcinoma oral de células escamosas, es decir lo que representa un T2 o lo que es lo mismo lesiones menores, en tamaño, a 4 *cm*.

Ya en estos momentos, y con los tamaños del área lesional que hemos referido, el paciente presenta evidentes y claras ulceraciones, acompañadas de un mayor componente exofítico tumoral y sobre todo un gran dolor; este ahora es constante e irradiado a zonas distantes, como el pabellón auricular, sobre todo cuando se trata de lesiones localizadas en la lengua.

1.1.1 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los estadios iniciales del carcinoma oral de células escamosas, que tal como hemos indicado antes suelen ser eritroleucoplasias, tumores o bien ulceraciones pequeñas se hará con los siguientes procesos:

- Ulceraciones traumáticas

Cuando tenemos que plantear el diagnóstico diferencial de un carcinoma oral de células escamosas en estadio inicial, la primera distinción debe hacerse con las lesiones traumáticas por agentes mecánicos, tales como prótesis, lesiones por roce con los dientes o por malposición de los mismos, incluso por traumatismos o mordeduras accidentales.

En todos estos casos, las lesiones tienen habitualmente un corto periodo de evolución, en ellas identificamos claramente el factor traumático que las ha originado y en lo referente a las lesiones orales, estas suelen ser ulceraciones dolorosas bien delimitadas en sus márgenes, no sobre elevadas, suelo limpio y lo más importante es que al tocarlas no muestran la sensación de dureza al tacto que presenta el carcinoma oral de células escamosas. Si bien, en ocasiones, estas lesiones se mantienen durante un tiempo largo, en algunos pacientes, y entonces nos pueden motivar mayores problemas de diagnóstico diferencial. Lo más significativo es que cuando el factor traumático desaparece, las lesiones se curan; si bien en estos casos crónicos de ulceraciones traumáticas siempre es recomendable, si no desaparecen a los 15 días de haber eliminado los factores etiológicos, tomar una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo y diferencial con el carcinoma oral de células escamosas.

- Eritroleucoplasias

Las eritroleucoplasias son manchas o placas de color rojo o blanco y rojo que no se desprenden al raspado, tal como las hemos descrito en el apartado

anterior del precáncer oral. Estas lesiones, solo por el aspecto clínico son muy difíciles de diferenciar del carcinoma oral de células escamosas en estadio inicial. Quizás lo único que puede ser un dato clínico distintivo es que, al tacto, cuando es un cáncer se ha perdido la elasticidad de la mucosa y muestran áreas más rígidas con una menor flexibilidad del tejido. Sin embargo, hay que señalar que en estas situaciones es muy arriesgado basarse solo en la clínica, siempre habrá que hacer una biopsia pues en estos casos, las posibilidades de cometer un error diagnóstico son muy altas por muy experto que sea un clínico. El estudio histológico nos establecerá, siempre, el diagnóstico de certeza.

- Tumorações benignas

En las tumoraciones benignas de la mucosa oral los márgenes están bien delimitados, a veces pediculados, pero sin la dureza e infiltración que nos van a mostrar los pacientes con carcinoma oral de células escamosas. Estas lesiones benignas, con la excepción de las vasculares como granulomas piogénicos o periféricos de células gigantes, no suelen estar ulceradas en superficie, hecho que con frecuencia ocurre en el COCE. Ejemplos en los que se puede plantear esta distinción con el COCE son los fibromas y papilomas, si bien y como hemos indicado antes son lesiones bien circunscritas y delimitadas, a veces pediculadas, sin ulceraciones y en ellas falta la sensación de infiltración clínica al tacto que el cáncer presenta.

En los granulomas piogénicos y granulomas periféricos de células gigantes, además de la tendencia al sangrado, en ellos hay una clara relación con algún factor infeccioso local, como la placa dentaria, sobre todo cuando estas lesiones se localizan en las encías o junto a restos dentarios que provocan procesos infecciosos crónicos. Estos últimos detalles nos los distinguen de las tumoraciones del cáncer oral que tienen, habitualmente, un tiempo de evolución menor y sin relación causa-efecto con procesos infecciosos locales.

Con quien no hay confusión posible es con los hemangiomas y linfangiomas en los que el evidente componente vascular y el largo tiempo de evolución, muchas veces desde la infancia, nos permite distinguir estos procesos benignos de las lesiones malignas.

El lipoma es una tumoración submucosa, igualmente de largo tiempo de evolución, blanda al tacto y con un color transparente amarillento, todo lo anterior distintivo de una tumoración neoplásica maligna.

Por último, los tumores benignos de tipo nervioso tales como el schwannoma, el neurofibroma o bien el tumor de células granulares, en ellos, igualmente a otros tumores benignos, las lesiones son submucosas, sin estar afectado el epitelio de la mucosa oral y de largo tiempo de evolución.

- Procesos infecciosos

Entre los procesos infecciosos que pudiesen plantear diagnóstico diferencial con las etapas tempranas del carcinoma oral de células escamosas tenemos la tuberculosis oral, la sífilis primaria y las infecciones micóticas profundas.

En el caso de la tuberculosis, lo más frecuente es encontrar formas secundarias en la cavidad oral a partir de focos primarios en pulmón. Sin embargo, también es posible hallar lesiones primarias en boca, pero en este caso suelen suceder en niños y este detalle es suficiente para distinguirlo del paciente con un cáncer oral que suele aparecer en personas por encima de los 40-50 años. Como señalamos, en las formas secundarias de la tuberculosis sí que es posible su confusión clínica con un carcinoma oral de células escamosas, ya que las ulceraciones son irregulares, de fondo o suelo anfractuoso y con varios meses de evolución.

Todas estas características pueden confundirnos con las lesiones ulceradas iniciales de un COCE, si bien en la tuberculosis la úlcera suele tener signos de inflamación en su periferia, es habitualmente dolorosa, de consistencia blanda (aunque se han descrito casos con induración periférica) y con varios meses de evolución. Ello, en su conjunto, puede confundirnos con las lesiones ulceradas iniciales de un COCE, a excepción de que en este último al palpar la lesión ésta es dura y con carácter infiltrativo en profundidad, hecho que no suele suceder en la tuberculosis. Sin embargo, en muchas ocasiones es difícil llegar a un diagnóstico diferencial clínico, y hasta que no se realiza una biopsia de la lesión no se puede determinar el diagnóstico definitivo.

En la sífilis primaria los pacientes tienen una lesión oral primaria conocida como chancro sífilítico que muestra unas características muy típicas. Este suele aparecer un mes tras el contacto sexual donde se infectan con el

Treponema pallidum. Suelen localizarse, sobre todo, en el labio inferior y la lesión elemental es un nódulo único, duro al tacto, indoloro, que se erosiona y tiene unos márgenes bien delimitados, pero no sobreelevados, a veces con límites constituidos por márgenes blanquecinos. El suelo de la lesión es plano y limpio. Esta lesión cura espontáneamente en un plazo de unas cinco semanas tras su aparición y se acompaña de múltiples adenopatías cervicales asintomáticas y que incluso duran más que el propio chancro oral.

Lo distintivo con el carcinoma oral de células escamosas es que en este el paciente tiene dolor y la dureza al tacto de la lesión es más importante y con carácter infiltrativo.

Otro detalle es la rápida aparición del chancro en unos días, mientras que en el cáncer para adquirir ese tamaño requeriría algunos meses. Por último, el dato de la resolución espontánea en el chancro nunca va a suceder en el cáncer, sino que más bien por el contrario va a ir creciendo cada vez más en el tiempo.

Por supuesto las pruebas serológicas de laboratorio, tales como el rapid plasma reagin (RPR), venereal disease research laboratory (VDRL) o fluorescent treponemal antibody absorption (FTA) nos dan el diagnóstico definitivo.

En el caso de las micosis profundas, destacaremos dos de ellas por su posibilidad de confusión clínica con el carcinoma oral de células escamosas, la *Histoplasmosis* y la *Paracoccidioidomycosis*. En el caso de la *Histoplasmosis*, está producida por *Histoplasma capsulatum*, es endémica en ciertos países de latinoamérica, las lesiones orales pueden aparecer en cualquier parte de la mucosa oral, pero sobre todo en paladar y lengua.

En ellas hay ulceraciones irregulares, únicas o múltiples, con amplias lesiones papulonodulares induradas, compuestas de masas granulares ulceradas y una amplia destrucción de los tejidos con incluso erosiones óseas. La sintomatología que presenta el paciente es importante, desde dolor y disfagia, hasta signos de enfermedad como pérdida de peso junto a adenopatías cervicales.

El diagnóstico diferencial clínico con el COCE es difícil en ocasiones y siempre requiere de un estudio histológico, cultivo y serología.

En el caso de la *Paracoccidioidomycosis* estamos ante una enfermedad granulomatosa crónica que inicialmente y de forma primaria suele localizarse en el

pulmón para luego dar lugar a diferentes y múltiples lesiones granulomatosas, típicamente ulceradas y dolorosas en la mucosa oral, nasal y otros órganos. También suelen haber afectaciones de la piel, así como de las cadenas ganglionares cervicales. En el caso de las ulceraciones orales estas son de larga evolución con un carácter crónico, típica localización en las encías, paladar y otras áreas orales. De nuevo y como en el caso anterior se precisará siempre de la biopsia para realizar un estudio histológico, así como un cultivo microbiológico.

– Procesos mediados inmunológicamente

Hay casos clínicos especiales de aftas mayores que pueden llegar a presentar datos clínicos similares a las ulceraciones de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas en estadios iniciales. Estas aftas mayores tienen un diámetro de la ulceración mayor al cm y el paciente presenta un intenso dolor. Los datos diferenciales con el COCE serían los siguientes: En las aftas mayores las lesiones tienen un tiempo de evolución inferior al mes, suelen haber algunas otras lesiones ulceradas simultáneamente y a distancia de la lesión mayor, en la mucosa oral. Estas aftas tienen una evolución en forma de brotes recidivantes. Se van a resolver, incluso espontáneamente, al cabo de un mes o mes y medio, todo lo más. En ocasiones estas lesiones de aftas mayores se asocian a lesiones en genitales y en otras mucosas como puede suceder en el síndrome de Behcet. Los datos anteriores son suficientes para identificar diferencialmente, a nivel clínico, estas lesiones de los carcinomas orales de células escamosas.

1.2 Estadios avanzados del carcinoma oral de células escamosas

Cuando las lesiones del carcinoma oral de células escamosas pasan de los 4 cm de diámetro mayor o bien en su crecimiento infiltran estructuras vecinas, entonces consideramos ya estadios avanzados del COCE. En estas circunstancias, se manifiestan como amplias zonas ulceradas con un marcado carácter infiltrante en profundidad o bien en forma de zonas exofíticas, con importantes componentes verrugosos. También es habitual encontrar formas clínicas combinadas donde apreciamos las ulceraciones y las tumoraciones, dentro de la misma lesión, es decir componentes mixtos.

Cuando estamos ante estos estadios avanzados el dolor es constante y los pacientes precisan importantes dosis de analgésicos para su control, habitualmente necesitando derivados opiáceos. Es un dolor irradiado hacia estructuras y áreas vecinas a la lesión, como la región parietal, auricular o bien en profundidad.

Además del dolor, otros síntomas que puede tener el paciente con cáncer oral son los siguientes: Movilidad dental, sangrado y parestesias nerviosas, entre otros. En el caso de la movilidad dental, esta suele aparecer cuando la lesión neoplásica infiltra el tejido periodontal y el hueso de los maxilares. En dientes que no tienen enfermedad periodontal por placa, la existencia de movilidad dental de forma espontánea y que ha ocurrido en poco tiempo debe hacernos pensar en una lesión maligna subyacente, más aún cuando el paciente tenga además una tumoración que englobe al diente.

En el caso de que un paciente presente parestesias nerviosas en un área como la mentoniana y cuando sucede sin antecedentes traumáticos previos, como puede ser una extracción dental, una cirugía dental o un traumatismo, esta siempre es un signo clínico que nos debe orientar a que el paciente pueda tener una lesión maligna, evidente o no clínicamente.

Un aspecto muy importante en los carcinomas de cabeza y cuello es la degradación de la membrana basal por parte de las células neoplásicas con la correspondiente invasión del tejido conectivo.

Las células neoplásicas también metastatizan a distancia a través de los vasos sanguíneos, linfáticos y a través del tejido nervioso. Estas metástasis, evidentemente, se asocian a un peor pronóstico en los pacientes (Inglehart y cols. 2014).

La Academia Americana de Cirugía y Oncología de Cabeza y Cuello describió en el cuello seis niveles ganglionares, incluyendo ocho grupos de ganglios (Robbins y cols. 1991).

En líneas generales se detectan metástasis cervicales en el 33% de las disecciones ganglionares cervicales electivas y en el 82% de disecciones ganglionares cervicales terapéuticas. La mayor o menor posibilidad de un carcinoma oral de células escamosas de presentar metástasis en el cuello depende,

sobre todo del lugar donde inicialmente esté situado el cáncer, de su tamaño y estadio.

De forma clásica, los tumores hipofaríngeos tienen la mayor probabilidad de desarrollar metástasis, sucediendo en el 70% de los casos. En el caso de los cánceres de la cavidad oral, estos suelen drenar a los niveles I, II y III, mientras por el contrario los tumores laríngeos fundamentalmente metastatizan en los niveles II y III, y en menor probabilidad en nivel IV.

La presencia de metástasis contralaterales es poco común, a excepción de que los cánceres estén en la línea media y en aquellos casos en los que el drenaje linfático sea bilateral. Asimismo, la afectación del nivel V es bastante infrecuente es los cánceres orales (Hamoir y cols. 2014).

La linfa de la encía maxilar drena hacia los ganglios linfáticos del área submandibular, mientras que la linfa del paladar duro drena directamente a los ganglios linfáticos cervicales profundos a través del sistema linfático parafaríngeo o retrofaríngeo (Beltramini y cols. 2012). Sin embargo, y para algunos autores, el riesgo de metástasis cervicales en el carcinoma de células escamosas del maxilar y paladar duro es más elevado de lo que sería imaginable, dependiendo del tamaño tumoral y otras características histológicas del tumor primario, como la invasión linfática o vascular (Nibu y cols. 2017).

Existen otras formas o subtipos de carcinoma de células escamosas, aparte del clásico descrito anteriormente, entre los que tenemos: el carcinoma basaloide, el de células fusiformes, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma cuniculatum, el carcinoma verrugoso, el carcinoma linfoepitelial, el carcinoma papilar escamoso y el acantolítico (El-Naggar y cols. 2017).

Huang y Sullivan han señalado, en el año 2017, los cambios que se han producido con relación a ediciones anteriores en la clasificación TNM del estadije del cáncer oral. En el caso del carcinoma oral de células escamosas, se ha modificado la categoría T en función de la “profundidad de invasión (DOI)”. En tabla 1 se describen los estadios TNM basados en el tamaño tumoral (T) y en la presencia de ganglios linfáticos (N) y en las metástasis a distancia (Brierley y cols., 2017).

Tabla 1. Clasificación clínica del cáncer oral - TNM

T – Primary Tumour

- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension and 5 mm or less depth of invasion*
- T2 Tumour 2 cm or less in greatest dimension and more than 5 mm but no more than 10 mm depth of invasion or Tumour more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension and depth of invasion no more than 10 mm
- T3 Tumour more than 4 cm in greatest dimension or more than 10 mm depth of invasion
- T4a (*Lip*) Tumour invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin (of the chin or the nose)
- T4a (*Oral cavity*) Tumour invades through the cortical bone of the mandible or maxillary sinus, or invades the skin of the face
- T4b (*Lip and oral cavity*) Tumour invades masticator space, pterygoid plates, or skull base, or encases internal carotid artery

Note

* Superficial erosion alone of bone/tooth socket by gingival primary is not sufficient to classify a tumour as T4a.

N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension without extranodal extension
- N2 Metastasis described as:
 - N2a Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
 - N2b Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
 - N2c Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, without extranodal extension
 - N3a Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension without extranodal extension
 - N3b Metastasis in a single or multiple lymph nodes with clinical extranodal extension*

M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

Stage

- Stage 0 Tis N0 M0
- Stage I T1 N0 M0
- Stage II T2 N0 M0
- Stage III T3 N0 M0
- Stage IVA T1, T2, T3 N1 M0
- Stage IVB T4a N0, N1 M0
- Stage IVC T1, T2, T3, T4a N2 M0
- Stage IVD Any T N3 M0
- Stage IVE T4b Any N M0
- Stage IVC Any T Any N M1

(AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer Science and Business Media LLC (springer.com) (Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017)

El diagnóstico diferencial de los estadios avanzados del cáncer oral se realizará precisamente con otros tumores malignos de la cavidad oral y que vamos a describir posteriormente.

1.3 Tratamiento del carcinoma oral de células escamosas

En relación al tratamiento del carcinoma oral de células escamosas, y a diferencia de otros cánceres de cabeza y cuello, la primera opción terapéutica es habitualmente la cirugía, con la posibilidad de radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia.

Sin embargo, aunque la cirugía es la modalidad de tratamiento ideal para COCE oral, uno no debe subestimar las limitaciones de la cirugía para controlar la neoplasia, como ocurre en casos con tumores muy extensos y con grandes adenopatías cervicales, sobre todo cuando afectan a estructuras cruciales como la arteria carótida, la base del cráneo, la órbita y el espacio intracraneal, con las consiguientes dificultades para obtener márgenes adecuados en la cirugía.

Todo ello, además de la importante consideración del estado general del paciente y si habrá problemas para soportar una cirugía de dicha envergadura, fundamentalmente en pacientes ancianos o con pluripatologías.

Además, de las limitaciones antes señaladas, debemos en principio descartar la cirugía, como primera opción terapéutica, cuando el paciente tenga enfermedad metastásica a distancia.

La extirpación quirúrgica del cáncer oral puede variar desde procedimientos mínimamente invasivos que requieren una breve exposición a la anestesia y limitada hospitalización, a los procedimientos que requieren muchas horas de quirófano con injertos microvascularizados de otras partes del cuerpo requiriendo largos periodos de hospitalización y recuperación por parte del paciente.

Los márgenes quirúrgicos deben ser de 1-1,5 *cm* mínimamente. El conseguir unos márgenes quirúrgicos sin lesiones es crucial desde la perspectiva del control de la enfermedad locoregional y la evolución del paciente. Sabemos hoy que un margen negativo (claro) es un margen donde el tumor invasor se

encuentra al menos a 5 mm de distancia desde el margen reseca- do, siendo un margen cercano cuando el tumor invasor está a 1-5 mm del margen reseca- do, y un margen positivo (afectado) es cuando el tumor invasor está a menos de 1 mm del margen reseca- do.

Un margen positivo se considera una indicación de quimioradioterapia adyu- vante o más bien de volver a reintervenir, mientras que un margen cercano es una indicación de radioterapia adyuvante, ya que la presencia de un mar- gen mínimo (1-5 mm) se ha demostrado en varios estudios que acaba dismi- nuendo la supervivencia del paciente y el periodo libre de lesiones sin reci- divas, por lo cual cuando esto ocurre se recomienda la radioterapia adyuvante a la cirugía.

Así pues, en los casos o etapas iniciales del carcinoma oral de células escamo- sas oral (T1 y T2) con márgenes de resección negativos, en ausencia de carac- terísticas histológicas desfavorables (como invasión linfática, vascular o peri- neural), el paciente puede evitarse la terapia adyuvante con radioterapia.

Técnicas quirúrgicas para la extirpación del tumor

En el caso de la glosectomía, la eliminación de al menos un tercio de la lengua se define como una glosectomía parcial; de un tercio a la mitad es definida como hemiglosectomía; de la mitad a las tres cuartas partes se define como una glosectomía subtotal, y más de tres cuartos se define como una glosectomía total.

La extirpación de tumores que estén próximos o invadan la mandíbula o el maxilar requerirán una eliminación de un segmento pequeño o grande de hueso para obtener una cirugía con márgenes. En el caso de la mandíbula, la mandibulectomía marginal es una técnica que involucra la eliminación de una porción del hueso alveolar mientras se mantiene la integridad del borde infe- rior de la mandíbula. Esta técnica está contraindicada en pacientes con ante- cedentes de radioterapia previa de cabeza y cuello o en los casos donde hay parestesias nerviosas o invasión radiográfica de la médula ósea de la mandí- bula. Esta técnica puede debilitar la estructura de la mandíbula, y la regla general es si la basal mandíbular está a 1 cm o menos del borde inferior des-

pués de la extirpación del tumor, entonces debe reforzarse con una placa de reconstrucción mandibular para reducir el riesgo de una fractura patológica.

En lo referente a la disección del cuello, esta puede ser electiva o terapéutica. La disección electiva del cuello se realiza en el caso de que no se observen linfadenopatías clínica o radiográficamente (es lo que se considera un N0 en el cuello), de tal forma que la eliminación de ciertos niveles de los ganglios linfáticos tiene como objetivo descartar la presencia de metástasis, a veces ocultas, en los ganglios linfáticos.

Algunos autores consideran una profundidad de invasión del tumor de 3 mm o más como punto de corte para recomendar una disección ganglionar electiva en el cuello N0.

La disección terapéutica del cuello se realiza cuando existen linfadenopatías clínica o radiográficamente, y se realiza con el objetivo de eliminar las adenopatías conocidas, determinar el grado de extensión de la enfermedad y también la presencia de una posible extensión extracapsular, que son indicaciones para radioterapia adyuvante y quimioterapia.

La presencia de ganglios linfáticos cervicales metastásicos se considera un factor pronóstico muy importante en el cáncer oral, ya que el hecho de tener un ganglio linfático metastásico reducirá la supervivencia a 5 años en un 50%, según algunos autores.

Como señalamos anteriormente, consideramos los siguientes grupos de ganglios linfáticos en el cuello: Ia (submentoniano), Ib (submandibular), IIa y IIb (yugular superior), III (yugular media), IV (yugular inferior), Va y Vb (triángulo posterior), VI (compartimento central) y VII (mediastino superior).

La disección radical de cuello modificada se refiere a los casos en los que la disección elimina los niveles de los ganglios linfáticos I-V con eliminación de alguna de las siguientes estructuras: nervio espinal accesorio, vena yugular interna y músculo esternocleidomastoideo. Si se eliminan los ganglios linfáticos de los niveles I-V incluyendo las 3 estructuras antes mencionadas, a esto se le conoce como disección radical del cuello.

Si se extirpan estructuras adicionales no linfáticas (es decir, neurovasculares, musculares o cutáneas), como el nervio hipogloso, el nervio vago, la arteria caró-

tida, los músculos paraespinales, o la piel suprayacente del cuello, esto se conoce como disección radical de cuello extendida.

Hoy en día, tales disecciones extensas del cuello se realizan con poca frecuencia y la que se hace más comúnmente, es la disección funcional de cuello. Esta última incluye la disección selectiva del cuello (niveles I-IV) o disección del cuello supraomohioideo (niveles I-III) con preservación de todas las estructuras no linfáticas antes mencionadas. (Nibu y cols. 2017; Shanti & O'Malley, 2018; Dillon y cols. 2015; Holmes, 2008; Cooper y cols. 2004).

2. Otros tumores malignos de la cavidad oral

2.1 Carcinoma verrugoso de Ackerman

Este tumor maligno es una variedad no tan agresiva como es el carcinoma oral de células escamosas. En él lo típico es la presencia de una masa exofítica, proliferante y verrugosa, habitualmente bien delimitada, y a veces hasta con cierta formación pediculada. No están ulcerados, ni tampoco producen dolor ni dan metástasis linfáticas cervicales. Su crecimiento es en superficie afectando a zonas vecinas en su progresión, pero no infiltrando en profundidad ni afectando al hueso subyacente, si bien es posible que se puedan producir algunas reabsorciones del mismo.

Su crecimiento es tan lento que hay casos descritos con casi 20 años de evolución. A pesar de ello, debemos tener un especial cuidado con estos tumores pues en ocasiones lesiones que simulan completamente un carcinoma verrugoso, con el tiempo y a veces en la base de la lesión es posible encontrar zonas que inician su transformación a carcinoma invasor. Por ello, ante todo paciente que nos parezca clínicamente un carcinoma verrugoso, las biopsias que tomemos para diagnosticarlos deben ser muy profundas y nunca superficiales. Cuando quirúrgicamente se extirpen por completo, debe examinarse minuciosamente todo el espécimen para descartar que no hayan áreas de inicial infiltración neoplásica en el conectivo pues entonces el planteamiento terapéutico sería diferente al del típico carcinoma verrugoso y por supuesto el seguimiento y control subsiguiente del paciente. Las localizaciones más frecuentes del carcinoma verrugoso son la mucosa yugal, la lengua, los labios, las encías, el proceso alveolar y suelo de boca, siendo más frecuentes en per-

sonas mayores y sobre todo en hombres de más de 60 años. Su buen pronóstico está en relación con su lento crecimiento y su rara tendencia a producir metástasis, teniendo un crecimiento más bien en forma de extensión local en superficie (Peng y cols. 2016).

2.2 Melanoma

En el caso del melanoma maligno lo típico es encontrar áreas intensamente pigmentadas de color negruzco en forma de tumoraciones ulceradas en la cavidad oral. Es cierto que en los momentos iniciales del melanoma las lesiones solo son máculas pigmentadas que progresan en tamaño hasta adquirir ese carácter tumoral típico, ulcerado y negruzco. El dolor es importante en estos estadios avanzados de melanoma y son frecuentes las lesiones satélites en la misma cavidad oral. Estas áreas satélites están situadas próximas a las primarias y son consecuencia de la diseminación hematológica del mismo.

Como hemos indicado el color negruzco intenso es lo que lo diferencia del carcinoma oral de células escamosas. El melanoma primario de la mucosa oral es una neoplasia muy agresiva y de forma parecida a lo que sucede con los melanomas cutáneos, se aprecia una fase primera con crecimiento radial, que se continua con otra de crecimiento vertical con invasión profunda hacia el tejido conectivo.

El pronóstico es muy desfavorable a pesar de que se hagan los tratamientos recomendados. Es esencial el diagnóstico precoz junto a un tratamiento quirúrgico muy agresivo y todo ello además de los tratamientos adyuvantes oncológicos (Chatzistefanou y cols. 2016).

2.3 Sarcomas de los tejidos blandos de la cavidad oral

De acuerdo con Tudor-Green y cols. (2017) los sarcomas de los tejidos blandos de cabeza y cuello son cánceres poco frecuentes, heterogéneos y que derivan del mesodermo embrionario.

En su conjunto representan menos del <1% de todos los cánceres de cabeza y cuello y el 5-15% de todos los sarcomas. Tienen una alta tasa de recurren-

cia tras los tratamientos, así como es característica su alta mortalidad (Tudor-Green y cols. 2017).

Los más frecuentes son el histiocitoma fibroso maligno (MFH), el fibrosarcoma, el angiosarcoma, el sarcoma de los nervios periféricos y los sarcomas aún hoy no clasificados (Galy-Bernadoy & Garrel, 2016).

En el caso de los Fibrosarcomas, estos son tumores malignos derivados de los fibroblastos del tejido conectivo, siendo habitual su aparición en personas adultas jóvenes por debajo de los 40 años. Este hecho ya nos lo diferencia del carcinoma oral de células escamosas que suele acontecer en personas más mayores, habitualmente por encima de los 50 años.

Se manifiestan clínicamente como una tumoración de crecimiento rápido, en cualquier localización de la cavidad oral que produce importantes asimetrías faciales, así como síntomas significativos de dolor y parestesias nerviosas. Será la biopsia la que nos establecerá el diagnóstico del mismo, destacando de los datos clínicos anteriores la edad en personas jóvenes y el crecimiento rápido, este último dato como en la mayoría de los sarcomas de los tejidos blandos orales.

El liposarcoma deriva de los adipocitos, siendo muy infrecuentes en la cavidad oral. Son más habituales en personas por encima de los 60 años, hallando su localización típica en la lengua. Se presentan como una tumoración submucosa, sin embargo, el epitelio exterior no muestra ulceraciones ni alteraciones visibles.

En el caso del angiosarcoma, su origen es en el endotelio de los vasos sanguíneos y linfáticos. No tiene predilección por ningún sexo y puede aparecer a cualquier edad. Suele manifestarse como tumoraciones dolorosas muy vascularizadas y tendencia a la ulceración y sangrado. Podemos encontrarlo en cualquier localización, siendo más frecuentes en paladar, encías y lengua. El diagnóstico siempre se deberá hacer mediante el estudio histológico e inmunohistoquímico para diferenciarlo de otras formaciones vasculares benignas como el granuloma piogénico o el granuloma periférico de células gigantes e incluso con los hemangiomas.

Si hablamos de los neurosarcomas, se trata de tumores malignos representativos de las vainas de los nervios periféricos o bien de las células perineura-

les. Son neoplasias poco frecuentes en la cavidad oral. Los podemos hallar en cualquier edad y se trata de lesiones muy agresivas con rápido crecimiento y frecuentes signos de parestesias nerviosas. Con su evolución pueden llegar a ulcerarse. Como en los casos anteriores de sarcomas siempre será la anatomía patológica y las pruebas inmunohistoquímicas las que nos establecerán el diagnóstico definitivo y diferencial con otras neoplasias malignas.

Los rhabdomyosarcomas son los sarcomas más frecuentes en la cabeza y cuello. Son típicos de los niños y se manifiestan como tumoraciones de crecimiento rápido, sin manifestar al tacto una gran induración y que rápidamente puede afectar a estructuras adyacentes, tales como el hueso maxilar o mandibular. También es habitual que originen parestesias nerviosas, si bien no suelen ser muy dolorosos. En el caso de los leiomyosarcomas, estos son menos frecuentes que los rhabdomyosarcomas y afectan a zonas donde hay fibras musculares lisas, hecho poco habitual en la cavidad oral. Se trata, como en el caso de los rhabdomyosarcomas, de tumoraciones con tendencia a la ulceración superficial, de crecimiento rápido y más frecuentes, estos últimos, en adultos.

2.4 Metástasis en la cavidad oral de tumores procedentes de otras partes del organismo

Son poco frecuentes en la cavidad oral y afectan más a los huesos maxilares que a los tejidos blandos, si bien podemos encontrar estas metástasis, que proceden de cánceres primarios a distancia, en cualquier localización oral y originariamente procedentes de distintos órganos o tejidos del organismo, aunque son el pulmón, riñón, hígado, mama y próstata los más frecuentes.

Clausen y Poulsen, en 1963, establecieron los criterios para poder establecer el diagnóstico de una metástasis en los maxilares. Según Irani (2016), las metástasis en la cavidad oral, siendo muy raras, solo en el 33% se localizan en los tejidos blandos orales.

Suelen manifestarse como masas de localización preferente en las encías, con gran carácter exóftico, muy vascularizadas y que simulan lesiones reactivas benignas como el granuloma piogénico o bien el granuloma periférico de células gigantes.

Murillo y cols. (2013) presentaron 16 pacientes con metástasis en la cavidad oral, 13 eran varones y 3 mujeres (edad promedio, 58,8 años). Las neoplasias malignas primarias se originaron principalmente en el pulmón seguido de la próstata, tracto gastrointestinal, glándula tiroides, mama e hígado. La supervivencia media de los pacientes con metástasis oral, tras su diagnóstico, fue de 8,25 meses.

Como hemos indicado, en general las metástasis en la cavidad oral se muestran como tumoraciones dolorosas de crecimiento muy rápido que llegan a adquirir un tamaño muy importante en un periodo de uno o dos meses. Este dato nos los diferenciará del típico carcinoma oral de células escamosas que para llegar a adquirir ese tamaño deberían haber transcurrido muchos más meses de evolución. Esa rapidez de progresión nos deber orientar siempre a una metástasis en el diagnóstico clínico previo. Típicamente se muestran en las encías, lengua y labios, siendo las primeras las más prevalentes, con bastante diferencia con respecto a otras localizaciones.

Aunque inicialmente suelen localizarse en los huesos maxilares, rápidamente se exteriorizan a la cavidad oral afectando a la mucosa que recubre esa área con formaciones en forma de grandes masas ulceradas y muchas veces sangrantes.

Para establecer su diagnóstico se deberá constatar que esa metástasis oral tiene la misma histopatología o muy similar a la del tumor primario que la ha originado.

2.5 Tumores malignos odontogénicos y de los huesos maxilofaciales

Además de los tumores en tejidos blandos, también podemos encontrar cánceres de tipo odontogénico y en los huesos maxilares. En la última clasificación de la OMS del 2017 se describen y clasifican estos cánceres (Tabla 2) (El-Naggar y cols. 2017).

2.5.1 Tumores malignos odontogénicos

2.5.1.1 Carcinomas odontogénicos

2.5.1.1.1 Carcinoma ameloblástico

Según señalan Odell y cols. (2017) se considera la variante maligna del ameloblastoma, siendo muy rara su aparición, y más prevalente en mujeres por

Tabla 2

Tumores malignos de origen odontogénico y de los maxilares

Odontogenic carcinomas

Ameloblastic carcinoma
Primary intraosseous carcinoma, NOS
Sclerosing odontogenic carcinoma
Clear cell odontogenic carcinoma
Ghost cell odontogenic carcinoma

Odontogenic carcinosarcoma

Odontogenic sarcomas

Malignant maxillofacial bone and cartilage tumours

Chondrosarcoma
Chondrosarcoma, grade 1
Chondrosarcoma, grade 2/3
Mesenchymal chondrosarcoma
Osteosarcoma, NOS
Low-grade central osteosarcoma
Chondroblastic osteosarcoma
Parosteal osteosarcoma
Periosteal osteosarcoma

(El-Naggar AK., Chan JKC., Grandis JR., Takata T., Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9. Lyon; International Agency for Research on Cancer (IARC);2017.) (11)

debajo de los 45 años. Su localización intraoral suele ser más frecuente en las zonas posteriores de la boca y sobre todo en la mandíbula. Se manifiestan clínicamente como grandes tumoraciones de límites mal definidos con amplias áreas ulceradas y zonas osteolíticas en el hueso, con contornos poco precisos.

2.5.1.1.2 Carcinoma primario intraóseo, NOS

Se piensa que es originario del epitelio odontogénico, si bien algunos pueden aparecer a partir de quistes odontogénicos. También se denomina Carcinoma epidermoide primario intraalveolar.

Son más frecuentes en los hombres por encima de los 50 años. Se localizan, fundamentalmente, en la parte posterior de la mandíbula y rama. Para su diagnóstico deben excluirse aquellos casos de carcinoma oral de células escamosas que se inicien en la mucosa oral, los carcinomas de origen antral y las metástasis.

En los estadios precoces, a veces se hace el diagnóstico de forma casual en una radiografía, sin embargo, cuando están en estadios más avanzados se manifiestan como una tumoración que abomba la mucosa y acaba ulcerándose. Además, existe un dolor importante, movilidad y pérdida dental, así como una falta de cicatrización de los alveolos tras las extracciones, junto a posibles parestesias nerviosas. Radiográficamente se producen zonas radiolúcidas mal definidas, rompiendo corticales y rizolisis dentaria (Odell y cols. 2017).

Otras variantes de carcinomas odontogénicos son el carcinoma odontogénico esclerosin, el carcinoma odontogénico de células claras y el carcinoma odontogénico de células fantasmas. Todos los anteriores, son formas muy poco frecuentes de carcinomas odontogénicos.

2.5.1.2 Carcinosarcoma odontogénico

Es un tumor maligno muy poco frecuente, solo se han descrito en la mandíbula, dos en varones y otro en una mujer. En dos de ellos por encima de los 50 años, si bien el tercer caso se describió en una mujer de 19 años. Los signos clínicos y radiográficos son similares a los descritos antes en los carcinomas ameloblásticos (El-Naggar y cols. 2017).

2.5.1.3 Sarcomas odontogénicos

En estos tumores malignos de origen odontogénico el tejido epitelial muestra signos histológicos de benignidad, pero por el contrario el componente mesenquimal es claramente maligno.

El más frecuente es el fibrosarcoma ameloblástico que se considera la variante maligna del fibroma ameloblástico. Algunos de estos tumores producen material dentinario y a veces esmalte.

La media de edad es alrededor de los 30 años, aunque también se han descrito en edades infantiles y personas muy mayores.

Se consideran que son la evolución a la malignidad de los fibromas amelo-blásticos. Son mucho más frecuentes en la mandíbula. Se presentan como tumoraciones con tendencia a la ulceración, cuando adquieren un tamaño significativo y se acompañan de alteraciones nerviosas, como el resto de los tumores malignos odontogénicos. Radiográficamente suelen tener áreas radiolúcidas, con posibilidad de que se hallen algunas opacidades, si hay depósitos de dentina (Wright, 2017).

2.5.2 Tumores malignos de los huesos maxilares y tejidos cartilaginosos

2.5.2.1 Condrosarcoma

Es un tumor que produce matriz cartilaginosa. Más frecuente en hombres de mediana edad, si bien pueden aparecer a cualquier edad. En este tipo de tumor el maxilar superior y la zona nasal son más afectadas que la mandíbula. Inicialmente no se manifiesta con dolor, apareciendo este cuando la tumoración adquiere un gran tamaño (Baumhoer y cols. 2017).

El condrosarcoma mesenquimal es un tumor extremadamente raro ocurriendo entre los 20-40 años y sin predilección de sexo. Se presentan como tumoraciones que afectan al hueso y al tejido blando adyacente. Como todos estos tumores malignos, cuando adquieren un tamaño considerable es cuando duelen y pueden originar tumoraciones ulceradas (Baumhoer y cols. 2017).

2.5.2.2 Osteosarcoma

En él, las células neoplásicas producen tejido óseo. Son tumoraciones poco frecuentes con una prevalencia que es menor de 6 casos por 100.000 habitantes. Los osteosarcomas de los maxilares, representan al 10% de todos los osteosarcomas.

Algunos casos, los menos, se producen tras una radioterapia aplicada en esa área o bien tras una enfermedad de Paget, si bien la mayor parte de los mismos son espontáneos y sin estos antecedentes.

Pueden aparecer en cualquier localización de los maxilares, pero son más frecuentes en la mandíbula. Clínicamente se manifiestan con dolor, en forma de tumefacciones orales ulceradas, movilidad dental y con pérdida espontánea de los dientes.

Radiográficamente se muestran de forma muy variada, siempre dependiendo de lo avanzado que se encuentre el tumor. Es frecuente hallar imágenes mixtas de radiolucidez junto a zonas más opacas. Es habitual encontrar un ensanchamiento del ligamento periodontal y a nivel de las corticales se produce una típica reacción perióstica que da lugar a unas imágenes características radiopacas radiadas a partir de la parte exterior de las corticales óseas (Baumhoer y cols. 2017).

2.6 Tumores malignos de las glándulas salivales

Hay numerosos tumores malignos de las glándulas salivales, tal como se describen en la tabla 3. El más frecuente de los tumores malignos salivales en niños y jóvenes adultos es el carcinoma mucoepidermoide. Son más frecuentes en parótida, seguidos del paladar, zona submandibular, así como en otras glándulas salivales menores. La forma intraósea es muy poco frecuente, pero se ha descrito.

Clínicamente, las formas intraorales localizadas en el paladar son similares a las zonas quísticas que aparecen en los mucocelos, con muy poca tendencia a ulcerarse y siendo habitualmente asintomáticas. No es frecuente que afecte al hueso maxilar subyacente a las glándulas salivales del paladar, pero es posible que originen reabsorciones del maxilar (Brandwein-Gensler y cols. 2017).

Otro tumor maligno es el Adenocarcinoma polimorfo, siendo este el segundo tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales, a nivel intraoral. Es el doble más frecuente en mujeres que en hombres, siendo la media de edad alrededor de los 60 años. Más de la mitad de los casos afectan al paladar, si bien es posible encontrarlo en otras zonas como la mucosa yugal, labio superior y base de la lengua. Como todos los tumores malignos de glándulas salivales, a nivel intraoral se manifiesta como una tumoración que puede ulcerarse y producir sangrado (Fonseca y cols. 2017).

Tabla 3. Tumores malignos de las glándulas salivales

Mucoepidermoid carcinoma
Adenoid cystic carcinoma
Acinic cell carcinoma
Polymorphous adenocarcinoma
Clear cell carcinoma
Basal cell adenocarcinoma
Intraductal carcinoma
Adenocarcinoma, NOS
Salivary duct carcinoma
Myoepithelial carcinoma
Epithelial-myoepithelial carcinoma
Carcinoma ex pleomorphic adenoma
Secretory carcinoma
Sebaceous adenocarcinoma
Carcinosarcoma
Poorly differentiated carcinoma
 Undifferentiated carcinoma
 Large cell neuroendocrine carcinoma
 Small cell neuroendocrine carcinoma
Lymphoepithelial carcinoma
Squamous cell carcinoma
Oncocytic carcinoma

Uncertain malignant potential
Sialoblastoma

(El-Naggar AK., Chan JKC., Grandis JR., Takata T., Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9. Lyon; International Agency for Research on Cancer (IARC);2017.) (11)

El carcinoma adenoide quístico es un tumor de crecimiento lento con combinaciones de componentes epiteliales y mioepiteliales, existiendo formaciones cribiformes, tubulares o componentes sólidos. Su frecuencia es baja, con 2 casos cada 100.000 habitantes en USA. Su media de edad es alrededor de los 60 años. Suele aparecer más frecuentemente en glándulas salivales mayores, si bien también es posible hallarlo en glándulas salivales menores. Se pre-

senta como una tumoración con tendencia a la ulceración, así como alteraciones nerviosas en el territorio nervioso próximo. Es un tumor con peor pronóstico que el carcinoma mucoepidermoide de bajo grado (Stennman y cols. 2017).

2.7 Neoplasias malignas de tipo hematológico con manifestación en la cavidad oral

2.7.1 Linfomas

Nos podemos encontrar con linfomas de Hodgkin o no-Hodgkin, siendo los primeros más frecuentes en localización ganglionar, en cambio los no-Hodgkin son frecuentes extranodalmente y de ellos destacaremos los de células B, como el linfoma difuso de células grandes B (Teras y cols. 2016; Armitage, 2005). En estas situaciones es posible su diferenciación con carcinomas orales de células escamosas.

De acuerdo con Silva y cols. (2016) el linfoma no-Hodgkin se manifiesta extraganglionarmente en el 40% de los casos, siendo la cabeza y el cuello la segunda localización más frecuente. Señalan que los hallazgos intraorales más significativos fueron las ulceraciones, el dolor, las tumefacciones y la movilidad dental. A nivel extraoral existen asimetrías faciales y adenopatías en el territorio cervical.

Cuando se localizan en la boca es posible su aparición en cualquier área topográfica, si bien las encías son zonas implicadas frecuentemente. Se suelen manifestar como tumoraciones de crecimiento rápido, habitualmente asintomáticas, de color rojizo y con posibles ulceraciones en su superficie.

Es posible que el paciente tenga los denominados síntomas B (pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna), si bien estos suelen aparecer en los estadios más avanzados de los linfomas.

Como decíamos en las metástasis su crecimiento más rápido que los carcinomas orales de células escamosas puede ser uno de los datos significativos en su diferenciación clínica.

Habitualmente pueden llegar a adquirir un tamaño muy considerable incluso sin evidentes lesiones líticas en los huesos subyacentes; si bien, aunque en

menos ocasiones, se extienden a los huesos cuando inicialmente se han originado en las encías.

Bagan y cols. (2015) estudiamos 68 linfomas no-Hodgkin de la cabeza y cuello de los cuales 30 (31,9%) eran intraorales y fueron las encías las localizaciones más frecuentes. Hallamos un 60% de los linfomas intraorales en estadios 1 y 2. A su vez, observamos que se podían presentar en forma de una tumoración o bien como una gran ulceración.

Las pruebas que habitualmente se solicitan para el diagnóstico son: Proteínas totales en el suero, electroforesis de proteínas séricas y en orina, observación de cadenas libres ligeras en el suero, además de un recuento leucocitario completo, creatinina sérica, electrolitos (incluyendo calcio), lactato deshidrogenasa y $\beta 2$ microglobulina. Si se sospecha un mieloma múltiple también se debe hacer una biopsia de médula ósea y una biopsia de una lesión de las existentes en huesos u órganos internos (Soh y cols. 2017).

2.7.2 Mieloma múltiple

En el mieloma múltiple son las células plasmáticas las originarias del proceso. Lo más habitual es que las lesiones, cuando afectan a la cavidad oral se localicen en los huesos maxilares, si bien en su crecimiento pueden manifestarse como tumoraciones que tienen tendencia a la ulceración superficial y acompañadas de frecuentes parestesias de los nervios faciales. Cuando existe una afectación extraósea, es decir en los tejidos blandos orales, son al igual que en los linfomas, las encías las áreas más frecuentemente afectadas.

Lo más habitual es que en el mieloma múltiple la afectación sea de múltiples huesos del organismo, tales como la calota craneal y los de la columna vertebral, entre otros; si bien a veces se presentan como primera manifestación en la cavidad oral en pacientes que llevan tiempo con dolores crónicos en otras partes del cuerpo y que la tumoración o lesión ósea maxilar o mandibular nos acaba de dar el diagnóstico clínico de presunción; sin embargo siempre es necesario para su catalogación final el estudio histológico que lo determine.

La tríada clásica que constituye el mieloma múltiple es: lesiones osteolíticas multifocales, proliferación de células plasmáticas atípicas y una gammapatía sérica monoclonal (que se conoce como paraproteína o componente M).

Existe una forma especial que es el plasmacitoma solitario de los huesos. Se trata de una proliferación monoclonal de células plasmáticas que afecta al hueso, en este caso los maxilares, pero sin localizarse en otros huesos del organismo. Existe una predilección por el sexo masculino, siendo su mayor frecuencia a partir de los 50 años. Se presenta, como hemos señalado, como una lesión exclusiva en un hueso, sobre todo en la mandíbula. El paciente tiene dolor, además de movilidad dental y tumoraciones, con frecuencia sangrantes.

En los estudios analíticos es posible encontrar la proteína M pero no hay hipercalcemia ni otras alteraciones como son las renales. La lesión ósea única radiográfica se presenta siempre como una zona radiolúcida (Feldman & Ott, 2017).

III. RETOS DIAGNÓSTICOS EN EL PRECÁNCER Y CÁNCER

1. Biomarcadores en el carcinoma oral de células escamosas

Por último y como un auténtico reto actual y camino de futuro en nuestra área analizaremos el estudio de la saliva como método diagnóstico y con factor pronóstico en el cáncer.

En la patología oral y maxilofacial existen, como en todas las especialidades médicas, grandes desafíos. Uno de ellos es conseguir o disponer de métodos diagnósticos fiables, así como técnicas que nos orienten con carácter predictivo en los pacientes con precáncer y cáncer oral (Wang y cols. 2017).

Según el Instituto Nacional de Salud de USA, un biomarcador es una herramienta muy útil que nos ayuda midiendo y analizando, de forma objetiva, los procesos biológicos, tanto normales como patológicos y las respuestas ante los fármacos empleados en los diferentes tratamientos.

En líneas generales, un biomarcador puede ser cualquier biomolécula o una característica específica, hecho o indicador de una alteración en cualquier constitución biológica y función que puede reflejar objetivamente el estado de un organismo vivo (Liu & Duan, 2012).

El carcinoma oral de células escamosas es el tumor maligno más frecuente en la cavidad oral. No tenemos, en el momento actual, un biomarcador real-

mente constatado para establecer el diagnóstico de los estadios iniciales del mismo, lo que significa que muchos casos todavía son diagnosticados en estadios avanzados.

Junto a ello, la existencia de una tasa de recurrencia muy alta en el COCE, la identificación y detección precoz de estos cánceres es esencial para la supervivencia del paciente.

La detección de carcinoma oral de células escamosas se basa todavía hoy, y desde hace muchos años, en el examen clínico de un profesional experto y conecedor del mismo y en el resultado del estudio histológico de la biopsia que siempre tomamos ante cualquier lesión sospechosa. Por este motivo, el descubrimiento de biomarcadores sensibles y específicos para el carcinoma oral de células escamosas sería de una ayuda extraordinaria, sobre todo aplicado a los pacientes con alto riesgo de desarrollar estos carcinomas, como grandes fumadores y bebedores de alcohol (Liu & Duan, 2012).

Describiremos lo que con evidencia científica existe en estos momentos de los biomarcadores analizados en el carcinoma oral de células escamosas (tabla 4).

1.1 En primer lugar aquellos implicados en las señalizaciones para la estimulación del crecimiento celular

Serían el EGFR, HER-2, Her-3, Her-4 y EGF. La disfunción en la vía de transducción de las señales es un aspecto primordial cuando consideramos las rutas y el camino hacia el cáncer.

Los receptores de la tirosina quinasa son cuatro: EGFR, Her-2, Her-3 y Her-4. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es uno de los oncogenes más estudiados en el cáncer oral.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico desencadena la autofosforilación y la activación de múltiples cascadas de señalización intracelular que incluyen RAS-RAF-MAPK, PI3K / AKT, mTOR, JAK y STAT, vías que dan como consecuencia la modulación de la apoptosis, el crecimiento celular, la angiogénesis, la adhesión celular, así como la movilidad celular e invasión de las células neoplásicas (Sinevici & O'sullivan, 2016).

Tabla 4. Mecanismos celulares y su potencialidad como biomarcadores en el cáncer oral

Cellular function	Deregulated Protein(s)	Biomarker potential
Self sustaining growth	EGFR	Poor
	Cyclin D1	Good
	RAS	Poor
	NF-kB	Poor
	STAT-3	Good
Antigrowth dysfunction	p16 INK4A/	Poor
	P14ARF	Good
	p53	Good
	p21/p27	
Apoptosis evasion	Bcl-2	Poor
	Bax	Poor
	Survivin	Poor
Immortalisation	hTERT	Poor
Angiogenesis	VEGF	Limited
	COX-2	Poor
Invasion/Metastasis	Cadherins	Good
	MMPs	Good
Xenobiotic Metabolism	CYP1A1	Limited
	GSTM1	None
	GSTT1	None
	NAT-1	None
	ADH3	Poor

(Modificado de Sinevici N, O'sullivan J. (2016). Oral cancer: Deregulated molecular events and their use as biomarkers. *Oral Oncol*,61,12-8.)

En condiciones basales, el EGFR está presente con niveles bajos en las superficies celulares, sin embargo, en el caso del cáncer oral en general se produce un aumento del 42-58% en la expresión de EGFR, cifras que llegan a ser hasta del 90-100% en los carcinomas orales de células escamosas de cabeza y cuello (Laimer y cols. 2007).

1.2 Ciclina D1

La ciclina D1 (CCND1), ubicada en el cromosoma 11q13, es un protooncogen y una proteína reguladora clave en la transición de G1 a la fase S del ciclo celular. El gen CCND1 está positivamente regulado por PIN1, que aumenta la fosforilación de la proteína del Retinoblastoma (Rb) y que posteriormente induce la fase S.

Debido a las constantes señales de crecimiento en las células cancerosas los niveles de CCND1 se elevan dando lugar a una transición descontrolada de G1-S.

CCND1 está sobreexpresada en el 25-75% de los casos y se cree que este evento ocurre en las fases precoces de la carcinogénesis oral. CCND1 también se sobreexpresa en la mayoría de los cánceres orales relacionados con el tabaco y se correlaciona con el estadio tumoral, las metástasis ganglionares y con patrones agresivos de ADN (aneuploidía y fase S alta) (Das y cols. 2011).

Las poblaciones asiáticas tienen un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el gen CCND1 (A870G) siendo este un factor determinante en el aumento del riesgo de cáncer oral (Wang y cols. 2013).

Tanto la sobreexpresión de ciclina D1 como los SNP se han investigado como potenciales biomarcadores del cáncer oral y actualmente son considerados biomarcadores importantes (Noorlag y cols. 2015).

1.3 Gen RAS

Las mutaciones de la familia de genes RAS se asocian frecuentemente con desarrollo de cáncer y cada tipo de tumor se relaciona con una predisposición por cada una de las isoformas de RAS: H-RAS, K-RAS y N-RAS (Murugan y cols. 2012).

El RAS activado facilita varias cascadas de señalización que incluyen PI3K / AKT y MAPK. El AKT activado promueve la supervivencia celular a través de la inhibición de la apoptosis y la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B).

En el caso del cáncer oral, un 20% muestran mutaciones en RAS con H-RAS dominantes en contraste con las isoformas K-RAS y N-RAS. Sin embargo, este gen RAS no es considerado un buen biomarcador para el cáncer oral.

1.4 PI3K / NF- κ B

La fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) está implicada en las vías de señalización celular, incluida la proliferación celular, diferenciación, adhesión y apoptosis. Diversos autores han demostrado que el eje PI3K-AKT está involucrado en la carcinogénesis oral, a través de la inhibición de la apoptosis mediante la activación de NF- κ B. Sin embargo, la utilidad de PI3K como un biomarcador útil está todavía por determinar.

NF- κ B es un factor de transcripción nuclear que participa en funciones celulares como la proliferación, la supervivencia y la apoptosis, así como también está asociado con la inflamación, la inmunoregulación y el cáncer.

Algunos de los efectos de la activación de NF- κ B son la producción de quimioquinas y citocinas que mantienen y favorecen el crecimiento del tumor facilitando la angiogénesis.

Se sabe que en el carcinoma oral de células escamosas de cabeza y cuello existe una producción aumentada de IL-1a, IL-6, IL-8, GM-CSF, (GRO-1) y VEGF en respuesta a la activación de NF- κ B (Chen y cols. 2008; Sinevici & O'sullivan, 2016).

1.5 STAT-3

Los transductores de señal y los activadores de la transcripción (STAT) son una familia de 7 miembros de las tirosinas quinasas citoplásmicas asociadas con la vía JAK / STAT. Numerosos estudios han demostrado la participación de STAT-3 y STAT-5 favoreciendo la supervivencia celular y, por tanto, apoyando la carcinogénesis.

En el cáncer oral, Shah y cols. (2006) concluyeron que la activación de STAT-3 es un evento temprano y además hallaron una correlación entre STAT-3 con la mala diferenciación del tumor, las metástasis ganglionares y la baja supervivencia. Tanto es así que un objetivo terapéutico es la inhibición de STAT-3 (Sinevici & O'sullivan, 2016).

1.6 Anomalías en las señales anti-crecimiento

p16 INK4A / P14ARF p16INK4A (p16) y p14ARF (p14) son variantes del gen CDKN2A localizado en el cromosoma 9p21. Ambos funcionan como inhibidores del ciclo celular.

La inactivación de P16INK4A y p14ARF a través de la hipermetilación se ha observado en las lesiones displásicas y en el cáncer oral, lo que indica que la hipermetilación ocurre de forma precoz en el proceso de carcinogénesis (Al-Kaabi y cols. 2014).

La expresión reducida de p16INK4a se correlaciona con las etapas avanzadas del cáncer oral (Pérez-Sayán y cols. 2015).

Sin embargo, se precisan más estudios para poder determinar, de forma real, la utilidad clínica de P16INK4A y P14ARF como potenciales biomarcadores en el cáncer oral.

p53 / p21 / p27

El gen supresor tumoral p53 es un gen bien conocido implicado en el cáncer oral, así como también en muchos otros tipos de cánceres. En el 50% de los pacientes con cáncer oral existe una mutación del gen p53. p53 es esencial en la regulación de la progresión del ciclo celular, así como en la diferenciación, reparación del ADN y apoptosis.

Análisis inmunohistoquímicos de p53 y Ki-67 (un celular marcador de proliferación) han demostrado una mayor expresión de ambas proteínas en el cáncer oral, sugiriéndose también como biomarcadores potenciales (Verma y cols. 2014).

Otros reguladores importantes de la célula ciclo incluyen quinasas dependientes de ciclina (CDK) y ciclina inhibidores de quinasas (CDKI), como p21 y p27. Se encontró una mayor expresión de p21 y p27 en el cáncer oral con una correlación con el peor pronóstico de estos pacientes (Zhang y cols. 2013).

1.7 Evasión de la apoptosis

Bcl-2, Bax

Los resultados, tanto con los antagonistas de la muerte celular (Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1 y A1) y como los favorecedores de la misma (Bax, Bak, Bcl-XS y Bad) son diferentes de unos autores a otros y discrepantes entre ellos, no siendo

útiles a la hora de utilizarse como biomarcadores pronósticos en el cáncer oral.

Survivina

Survivina es un miembro de la familia del inhibidor de la apoptosis (IAP) y un importante regulador de la proliferación celular y la apoptosis. El aumento de la expresión de survivina se correlaciona con un peor pronóstico y la inducción a la quimioresistencia (Sinevici & O'sullivan, 2016).

1.8 Inmortalización

La inmortalización celular es un mecanismo asociado con los telómeros que estabilizan y protegen los extremos cromosómicos de la degradación. Las células que experimentan numerosas divisiones celulares, como las células embrionarias, las células madre y las células germinales, todas ellas tienen la capacidad de regenerar la longitud de su telómero usando la telomerasa: telomerasa humana inversa transcriptasa (hTERT) y la plantilla de ARN, hTR. El proceso enzimático depende de los niveles de expresión de hTERT que se detecta en la mayoría de los cánceres humanos.

Kim y cols. (2001) investigaron los niveles de telomerasa en diferentes etapas del cáncer oral y hallaron un aumento de su actividad como un hecho inicial en la carcinogénesis oral, señalando su utilidad como biomarcador.

1.9 Angiogénesis

- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

La angiogénesis es un sello distintivo del cáncer y juega un papel importante en su desarrollo. VEGF consta de seis miembros, incluidos VEGF-A, -B, -C, -D, -E y factor de crecimiento placentario, y tres receptores, incluido el receptor de VEGF (VEGFR) -1, -2, -3.

Del mismo modo, Astekar y cols. (2012) concluyeron que el aumento de la expresión VEGF se relaciona con los estadios más avanzados de la enfermedad, pudiéndose considerar como un marcador de progresión de la enfermedad.

– COX-2

Las enzimas de la ciclooxigenasa (COX) (COX-1 y COX-2) se expresan de diversas formas en los tejidos y cumplen distintas funciones en el organismo. La sobreexpresión de COX-2 está relacionada con el crecimiento del cáncer a través de la inhibición de la apoptosis y la vigilancia inmune, con una promoción de la angiogénesis, la capacidad de invasión y metástasis (Urade y cols. 2008).

El papel de COX-2 en el cáncer oral fue investigado por Pandey y cols. (2008) quienes hallaron una expresión de la proteína COX-2 elevada en pacientes con cáncer oral.

Además, la inhibición de COX-2 dio como resultado la detención del ciclo celular, freno de la angiogénesis, VEGF, prostaglandina E2 y la expresión del inhibidor de CDK p21. A pesar de ello, y hasta la fecha no se ha podido consensuar la validez del COX-2 como biomarcador con valor pronóstico en el cáncer oral.

1.10 Invasión y metástasis

– Cadherinas

Las cadherinas son una superfamilia de proteínas transmembrana dependientes del calcio que actúan como moléculas de adhesión con propiedades importantes en procesos que implican el desarrollo, la morfogénesis, organogénesis y carcinogénesis.

Son definitivas para establecer y mantener estabilidad epitelial. En los cánceres, una característica destacada es que las células adquieren una capacidad migratoria. En este proceso, las células cancerosas epiteliales sufren un cambio morfológico en el frente de invasión como si fueran células mesenquimatosas, proceso conocido como EMT. Este proceso posteriormente favorece la migración, la invasión, la metástasis y produce quimioresistencia.

Se sugiere que la pérdida de E-cadherinas es responsable de la progresión del cáncer oral.

Dado su importante papel en el cáncer oral, el uso potencial de cadherinas como biomarcadores ha sido objeto de investigación. Hasta la fecha la N-cadherin y E-cadherina, así como otros tipos de cadherinas se consideran impor-

tantes biomarcadores en la progresión del cáncer oral, con un carácter claramente predictivo pronóstico (Sinevici & O'sullivan, 2016).

- Matriz metaloproteinasas

Las metaloproteinasas son una familia de 24 miembros de proteínas extracelulares subdivididas en diferentes grupos basados en sus características estructurales y especificidad de sustrato e incluyen: colagenasas, gelatinasas, estromelisininas y MMP.

En condiciones fisiológicas y normales las MMP migran a través de las barreras tisulares. Las células cancerosas usan mecanismos similares para degradar la matriz extracelular facilitando la migración y metástasis.

Se ha observado una mayor expresión de MMP en los cánceres orales, asociándose también a muchos otros tipos de cánceres y este hecho conlleva un peor pronóstico.

Se considera que gelatinasas (MMP-2 y -9), estromelisininas (MMP-3, -10, -11), colagenasas (MMP-1 y -13) y MMP (MT1-MMP) están involucradas en el proceso invasivo del cáncer oral.

Se cree que la iniciación de la invasión tumoral con la destrucción de la membrana basal, está iniciada por MMP-2 y MMP-9.

Las MMP parecen, por lo tanto, ser biomarcadores importantes y fiables en el cáncer oral, destacando las MMP-1 y MMP-10, MMP1 y MMP3 como biomarcadores tumorales y salivales (Wong y cols. 2015; Sinevici & O'sullivan, 2016).

1.11 Metabolismo xenobiótico

El metabolismo xenobiótico juega un papel importante en la actividad y desintoxicación de los carcinógenos del tabaco, alcohol y otros compuestos.

Las variaciones polimórficas debido a la exposición a tales compuestos carcinógenos y sus metabolitos pueden provocar alteraciones en la actividad de enzimas metabolizadoras de los xenobióticos que posiblemente acaban dando los procesos carcinogénicos.

Se ha descrito una variación polimórfica en el gen CYP1A1, miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450, como implicado en el cáncer oral, siendo este un factor de riesgo claro (Liu y cols. 2015).

Lamentablemente, existen discrepancias entre los estudios que asocian estos polimorfismos con el cáncer oral.

2. La saliva y biomarcadores en el cáncer

Cuando nos planteamos el uso de la saliva como biomarcador en el precáncer y cáncer oral nos proponemos los siguientes objetivos:

1. Conseguir mediante la saliva identificar marcadores biomoleculares que nos puedan ayudar a predecir los pacientes que puedan, a partir de las lesiones precancerosas, desarrollar más fácilmente un cáncer oral.
2. También y a través de la saliva nos interesa, como técnica no cruenta, identificar los carcinomas orales de células escamosas y otros tumores malignos de cabeza y cuello, particularmente en sus estadios o etapas iniciales.
3. Comprobar si la saliva nos puede servir como marcador pronóstico-evolutivo en los pacientes con neoplasias malignas de la cavidad oral.
4. Analizar si la saliva puede ser, igualmente, un marcador biomolecular efectivo en otros cánceres del organismo, desde cánceres de mama, pulmón, páncreas y de otros órganos corporales.

En este sentido, hemos tenido la gran suerte de haber podido obtener, en el año 2016, un proyecto europeo dentro del marco HORIZON 2020. Proyecto de investigación precisamente para el análisis de estos marcadores biomoleculares en la saliva de los pacientes con precáncer y cáncer oral.

Una de las principales ventajas del uso de la saliva como medio de diagnóstico es que su obtención es fácil y representa un método no invasivo, eliminando cualquier incomodidad para el paciente.

Las pruebas de saliva, en ocasiones, le permiten al paciente recoger sus propias muestras de saliva, incluso en su hogar, lo que permite ahorrar en costes de atención médica, facilitando un muestreo adecuado y múltiple, además

de tener un impacto importante en lo que representa el cumplimiento por parte del paciente.

La saliva humana es una secreción compleja producida por las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual), por las glándulas salivales menores (hay unas 300 a 400 glándulas salivales menores presentes en la cavidad oral) y las glándulas de von Ebner en la lengua (Marcotte y Lavoie, 1998; Dodds y cols., 2005).

En cambio, el fluido gingival crevicular que contiene bacterias, células epiteliales, eritrocitos, leucocitos y restos de alimentos contribuye solo en una pequeña proporción a la formación de fluidos orales.

La saliva desempeña un papel clave en la lubricación, la masticación, la deglución y la digestión. Protege la integridad de los tejidos orales, pero también proporciona ayuda sobre enfermedades tanto locales como sistémicas.

Entre las funciones de la saliva también se incluye el mantenimiento de la ecología microbiana, participando en la integridad de los tejidos duros y blandos de la cavidad oral, así como destacando su función importante en la ingesta y predigestión de los alimentos (Black, 1977; Dodds y cols., 2005; Soini y cols. 2010).

El agua es el componente más abundante en la saliva, lo que representa el 99% de la composición total de la saliva. Los componentes sólidos solubles en la fase acuosa difieren de persona a persona, e incluso pueden variar en el mismo individuo de unos momentos a otros distintos del día.

Tiene componentes inorgánicos que incluyen electrolitos y componentes orgánicos consistentes en productos de la secreción corporal (urea, ácido úrico y creatinina); productos de putrefacción (putrescina y cadaverina); lípidos (colesterol y ácidos grasos) y más de 400 tipos de proteínas. Entre esas proteínas, las más relevantes son las de origen glandular (alfaamilasa, histatinas, cistatinas, lactoferrinas, lisozimas, mucinas y proteínas ricas en prolina (PRP)) mientras que otras son derivadas del plasma (albúmina, inmunoglobulina A secretora (sIgA), y transferrina) (Liu & Duan, 2012).

También se han encontrado más de 300 especies bacterianas en la cavidad oral, que igualmente contribuyen a la composición química de la saliva mediante la secreción de sus subproductos metabólicos (Scannapieco, 1994; Marcotte

y Lavoie, 1998). El análisis de los compuestos volátiles que contienen azufre en el aliento ha sido fundamental en la investigación de malos olores en la cavidad oral, y la actividad bacteriana anaeróbica contribuye particularmente este mal aliento (Ochiai y *cols.*, 2001; Rodríguez y *cols.*, 2002; den Velde y *cols.*, 2007).

Se considera que algunos pequeños compuestos orgánicos, de origen ambiental, pueden ser transportados hasta la saliva a través del tracto digestivo y a partir de los pulmones (Kostelc y *cols.*, 1981; Amorim y Cardeal, 2007) o mediante absorción transdérmica a través de la piel para llegar al torrente sanguíneo y posterior paso o filtración a la saliva (Jimbo, 1983; Jiang y *cols.*, 1996; Cross y *cols.*, 1997; Chatelain y *cols.*, 2003; Soini y *cols.* 2010).

En los últimos años, se han hecho importantes esfuerzos para la identificación de proteínas en la saliva humana mediante el uso de diversas técnicas proteómicas.

Actualmente, el análisis proteómico de biomarcadores salivales es prometedora como un método no invasivo que nos va a servir para identificar diversas enfermedades como cáncer, diabetes, y enfermedades autoinmunes (Liu & Duan, 2012).

El cáncer es, actualmente, la primera causa de muerte en España. Sus síntomas a menudo no son específicos y en ocasiones están ausentes, hasta que, a veces, los tumores ya han hecho metástasis. Por lo tanto, existe una demanda urgente para desarrollar herramientas rápidas, altamente precisas y no invasivas para el cribado del cáncer, su detección precoz, su diagnóstico y cómo no, orientar en su pronóstico.

La saliva, como fluido oral multiconstituyente, comprende secreciones de las glándulas salivales mayores y menores, con importantes componentes que han llegado a ellas a través de la sangre.

Por ello, moléculas como ADN, ARN, proteínas, metabolitos y microbiota, presentes en la sangre, también podrían encontrarse en la saliva. Así pues, el diagnóstico salival ha significado una nueva y atractiva forma o medio para la detección de biomarcadores específicos, ya que su recolección y el procesamiento de la misma es un proceso simple, poco costoso, preciso y no causa incomodidad al paciente.

Se usa como biomarcadores para detectar cánceres en estadios tempranos e incluso puede servir para controlar la respuesta al tratamiento (Wang y cols. 2017).

Cuando hablamos de biomarcadores en saliva nos referimos a la hoy conocida como “Salivaómica”, que representa un amplio conjunto de tecnologías utilizadas para explorar diferentes tipos de moléculas contenidas en la saliva. Este término incluye la genómica y epigenómica (estudio de genes y su metilación), transcriptómica (estudio del mRNA en células u organismos), metabolómica (estudio de perfiles globales de metabolitos en un sistema), proteómica (estudio de proteínas) y microbiota (el estudio de microbiología) (Wang y cols. 2017).

– Genómica y Epigenómica

El genoma salival constituye el ADN humano y microbiano que se halla en la misma. Tanto la cantidad como la calidad del ADN salival son bastante buenas: el ADN total medio en saliva es de aproximadamente 24 µg, que oscila entre 0,2 y 52 µg. Aunque es aproximadamente 10 veces más bajo que en la sangre (media 210 µg, rango 58-577 µg), el genotipado requiere tan solo 5 ng/ml de ADN para funcionar de manera efectiva.

La carcinogénesis es un proceso desarrollado en múltiples pasos, que implica cambios genéticos y epigenéticos en su patología. El genoma salival y el epigenoma se pueden analizar mediante una colección diversa de técnicas biomoleculares, que incluyen metilación de arrays, PCR y genotipificación basada en PCR cuantitativa (qPCR) (Rylander-Rudqvist y cols. 2006; Wang y cols. 2017).

– Transcriptoma

Las investigaciones del transcriptoma salival se centran principalmente en el mRNA y miRNA. Debido al pequeño tamaño de estas moléculas, son muy estables en diferentes fluidos corporales. Basado en microarrays de genes y tecnología cuantitativa de PCR en tiempo real (qRT-PCR), se descubrieron varios candidatos, con buena sensibilidad y especificidad, de mRNA y microRNA (miRNA) en la saliva del paciente con cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y cáncer de mama (Park y cols. 2009; Wang y cols. 2017).

– Proteómica

El proteoma salival comprende todo el contenido de proteínas de la cavidad oral. La saliva contiene más de 2.000 proteínas y péptidos, que están involucrados en una multitud de funciones biológicas diferentes. Aproximadamente una cuarta parte de las proteínas salivales, de la saliva global, se encuentran en el plasma.

Actualmente, la espectrometría de masas (MS) es la tecnología fundamental para la identificación de las proteínas salivales (Bassim y cols. 2012; Wang y cols. 2017).

Wu y cols. (2015) identificaron 22 proteínas salivales sobreexpresadas en un grupo de pacientes con carcinoma oral de células escamosas en comparación con los controles sanos y los individuos con lesiones premalignas. Entre ellas, la resistina (RETN) salival se halló especialmente elevada en los cánceres comparada con lo observado en el grupo control de pacientes sanos o en el grupo del precáncer. Además, los niveles elevados de RETN salival se correlacionaron, en gran medida, con los cánceres en estadios avanzados y la metástasis en ganglios linfáticos regionales. Estos resultados no solo muestran que el perfil del proteoma salival es muy útil para el descubrimiento de biomarcadores en el cáncer oral, sino que también consideran a RETN como un potencial biomarcador salival para la identificación del cáncer oral.

– Metabólica

Mediante ella, se nos permite medir los niveles de metabolitos endógenos, sirviendo asimismo de biomarcadores. Los metabolitos endógenos, incluidos los ácidos nucleicos, lípidos, aminoácidos, péptidos, vitaminas, ácidos orgánicos, tioles y carbohidratos, representan una herramienta muy valiosa para la detección de biomarcadores para diversas enfermedades y el seguimiento-progresión de la enfermedad (Park y cols. 2012; Wang y cols. 2017).

En 2010, Sugimoto y cols. analizaron metabolitos en la saliva por espectrometría de masas en pacientes con cáncer oral, pancreático, cáncer de mama, enfermedad periodontal y controles sanos. Hallaron 57 metabolitos principales con capacidad para predecir con precisión la probabilidad de ser afectado por una enfermedad de las antes referidas, entre las que está el cáncer oral (Sugimoto y cols. 2010).

– *Microbiota*

Los avances recientes en la secuenciación han permitido la identificación de aproximadamente 19.000 filotipos o especies microbianas en la cavidad oral. Basado en microarrays y qPCR, Farrell y cols. (2012) demostraron que la combinación de *N. elongata* y *S. mitis* en la saliva puede distinguir a los pacientes con cáncer de páncreas de los sujetos sanos.

Hu y cols. (2016) señalaron que los resultados de su estudio demostraron que en los pacientes con precáncer y cáncer oral existen cambios en la microbiota salival. La evaluación del microbioma oral puede ser una técnica diagnóstica prometedora para la identificación del cáncer oral y servir de ayuda en las lesiones precancerosas (Hu y cols. 2016).

Sinevici y O'sullivan en 2016 sintetizaron los hallazgos de biomarcadores en la saliva de los pacientes con cáncer oral. De forma evidente señalaron que la ciclina D1, STAT-3 (implicadas en el crecimiento celular), P14ARF y p53 (implicadas en el freno del crecimiento celular), así como las cadherinas y MMPs (implicadas en la invasión y metástasis) se han señalado como buenos biomarcadores salivales.

Biomarcadores salivales en cánceres de otras partes del organismo: Pulmón, páncreas, mama y estómago

Sin embargo, la saliva también se ha estado analizando e investigando para hallar biomarcadores de procesos malignos a distancia de la cavidad oral, como el cáncer de páncreas, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón o el cáncer de ovario.

No se ha conseguido explicar bien el por qué un cáncer localizado lejos de la cavidad oral podría afectar los perfiles de los biomarcadores en la saliva, si bien se ha sugerido que es a partir de exosomas.

Se ha sugerido que las glándulas salivales segregan microvesículas similares a exosomas, que encapsulan tanto proteínas como mRNAs. Los exosomas son pequeñas vesículas de un diámetro entre 30-120 *nm* que contienen lípidos, mRNA, microRNA, DNA y proteínas.

Se considera que estos exosomas transportan sus contenidos desde lugares distantes a todo el cuerpo. Los exosomas existen en casi todos los tipos de células del organismo y en la mayoría de los fluidos corporales, incluida la saliva. Los estudios demuestran que los exosomas pueden estar implicados en el procesamiento y la degradación del RNA, la diseminación del patógeno, la promoción del tumor y la función inmune (Wang y cols. 2017).

– *Cáncer de pulmón*

El cáncer de pulmón es por mucho la causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres; alrededor de una de cada cuatro muertes por cáncer se debe a cáncer de pulmón. Cada año, más gente muere por cáncer de pulmón que por cánceres de colon, mama y próstata juntos.

La mayoría de los cánceres de pulmón se diagnostican en una etapa avanzada, lo que resulta en una tasa de supervivencia a los 5 años mucho menor (17%) en comparación con los carcinomas de mama (89%), próstata (99%) y de colon (65%).

Señala el profesor Carlos Camps, Jefe del Servicio de Oncología del Hospital General de Valencia, profesor titular de la Universidad de Valencia y pronto catedrático, que la llegada de las nuevas terapias abre la puerta a la esperanza a los pacientes y a los oncólogos, que ahora se hallan en mejores condiciones para luchar contra el tumor. Aunque todavía no se pueda apuntar a la tan ansiada cronicidad, sobre todo en los casos más avanzados, «al final conseguiremos nuestro objetivo, mejorar los resultados y llegar incluso a la curación».

Mientras tanto, cualquier técnica diagnóstica que nos ayude a su diagnóstico en etapas tempranas será muy útil. En este sentido, y mediante un estudio del transcriptoma salival se analizó una cohorte de 42 pacientes con cáncer de pulmón y 74 controles sanos por microarray. Se halló una combinación de cinco biomarcadores de mRNA en la saliva (CCNI, EGFR, FGF19, FRS2 y GREB1) que podrían diferenciar a pacientes con cáncer de pulmón de sujetos de control con 93.75% de sensibilidad y 82.81% de especificidad (Wang y cols. 2017).

Li y cols. (2012) introdujeron el SERS (Surface Enhanced Raman Scattering [SERS] techniques) para identificar biomarcadores de cáncer de pulmón en saliva. Esta técnica ha demostrado la ventaja de detectar biofluidos a bajas concentraciones. Hubo nueve picos significativos entre los pacientes y los con-

troles, la mayoría de ellos asignados a aminoácidos y bases de ácidos nucleicos. La precisión, sensibilidad y especificidad de la medición fueron del 80%, 78% y 83%, respectivamente (Li y cols. 2012).

Xiao y cols. (2012) investigaron los biomarcadores proteómicos en saliva, se descubrieron 16 biomarcadores proteicos. Además, tres proteínas (haptoglobina, zinc- α -2-glicoproteína y calprotectina) mostraron su poder discriminatorio entre los pacientes con cánceres de pulmón y controles, con un 88.5% de sensibilidad y 92.3% de especificidad (Xiao y cols. 2012).

- *Cáncer de páncreas*

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer en hombres y mujeres de todas las edades con una tasa de supervivencia a 5 años del 3%-5%. Se ha estimado que esta enfermedad causa más de 40.000 muertes por año en los Estados Unidos. Cerca del 100% de los pacientes con cáncer de páncreas desarrollan metástasis y muchos de ellos mueren debido a la presentación tardía, la falta de protocolos de terapia efectivos, así como de biomarcadores y herramientas de detección temprana (Li y cols. 2004).

Zhang y cols. (2010) estudiaron los transcriptomas de muestras salivales en 42 pacientes con cáncer de páncreas, incluidos 30 pacientes con pancreatitis crónica y 42 individuos controles sanos. Sus resultados mostraron que la combinación de 4 biomarcadores de mRNA (KRAS, MBD3L2, ACRV1 y DPM1) podría diferenciar pacientes con cáncer de páncreas de sujetos sin cáncer con alta sensibilidad del 90.0% y especificidad del 95.0%.

Sugimoto y cols. (2010) identificaron ocho metabolitos específicos del cáncer de páncreas en la saliva (leucina con isoleucina, triptófano, valina, ácido glutámico, fenilalanina, glutamina y ácido aspártico) utilizando espectrometría de masas.

Farrell y cols. (2012) observaron unas diferencias significativas en la microbiota salival entre 10 de cáncer de páncreas y 10 sujetos de control mediante el uso de microarrays. La combinación de *N. elongata* y *S. mitis* proporcionó el 96.4% de sensibilidad y 82.1% de especificidad para distinguir a los pacientes con cáncer de páncreas de los sujetos sanos.

Torres y cols. (2015) consiguieron caracterizar diferencialmente la microbiota salival de los pacientes con cáncer de páncreas, individuos sanos y sujetos

diagnosticados con otras enfermedades mediante el uso de secuenciación de alto rendimiento del gen 16S rRNA.

Estos resultados abren un nuevo camino para que la microbiota salival sirva como una fuente informativa para descubrir biomarcadores no invasivos en enfermedades sistémicas (Wang y cols. 2017).

En el caso del cáncer de mama son importantes los estudios salivales de las concentraciones de proteína CA15-3 (Antígeno carbohidrato 15-3). Esta CA15-3 es un biomarcador proteómico aprobado por la FDA para monitorizar las metástasis en el cáncer de mama (Füzéry y cols. 2013).

Zhong y cols. (2016) mediante análisis metabólico de la saliva humana para identificar biomarcadores que fueran útiles para diagnosticar y determinar el estadio del cáncer de mama, hallaron 18 biomarcadores y entre ellos tres fueron muy significativos: LysoPC (18: 1), LysoPC (22: 6) y MG (0: 0/14: 0/0: 0).

Finalmente, en el caso del cáncer gástrico, y aunque su incidencia y mortalidad han disminuido drásticamente en las últimas décadas, sigue siendo un importante problema de salud pública ya que es el quinto proceso maligno más común en el mundo y la tercera causa de muerte por cáncer.

En un estudio de biomarcadores proteicos salivales discriminatorios para la detección de cáncer gástrico se identificaron y cuantificaron más de 500 proteínas en este estudio, de las cuales 48 mostraron un perfil de expresión diferencial significativo entre los controles y los pacientes con cáncer gástrico. La cistatina B, la triosafosfato isomerasa y la proteína de tumores cerebrales malignos 1 fueron las más destacadas. La combinación de estos tres biomarcadores podría alcanzar un 85% de sensibilidad y un 80% de especificidad con una precisión de 0,93 (Xiao y cols. 2016).

Como conclusión el objetivo del cribado del cáncer es detectar el tumor en una etapa temprana, cuando es más probable que el tratamiento tenga éxito. Se precisa una alta sensibilidad y elevada especificidad en los biomarcadores utilizados. Además, las herramientas de detección deben ser lo suficientemente no invasivas y económicas para permitir una amplia aplicación.

El diagnóstico a partir de la saliva tiene todas las ventajas mencionadas anteriormente, en algunos casos comparables a los análisis de sangre, en otros casos todavía no, pero en ello se está trabajando (Wang y cols. 2017).

Así pues, en el caso del cáncer oral, la tendencia actual es investigar el uso de biomarcadores en la saliva no solo porque la saliva está en contacto directo con el cáncer sino también por su facilidad de obtención.

Sin embargo, debemos entender que en la saliva y en su composición hay variaciones muy significativas dependiendo de que el paciente tenga otras enfermedades orales o periodontales. Este aspecto es muy importante pues dichas modificaciones nos pueden alterar los hallazgos que tengamos.

Por eso es tan importante no solo tomar la saliva sino realizar una completa exploración de la cavidad oral para detectar enfermedades orales, como las periodontopatías, que podrían modificar los hallazgos salivales.

Así pues, la estandarización en la recolección de la saliva, su procesamiento y posterior almacenamiento sigue siendo un aspecto muy importante para obtener los mejores resultados cuando realizamos análisis salivales.

Tal como describieron Sinevici y O'Sullivan en 2016, la carcinogénesis oral es un proceso complejo desarrollado en varias etapas caracterizado por mutaciones genéticas, expresiones aberrantes y crecimiento celular caótico.

Además, el cáncer oral está precedido en el 67% de los casos por lesiones premalignas de las cuales la leucoplasia es la más común. De estas lesiones, del 1-18% muestran transformación maligna en carcinoma oral de células escamosas. Los biomarcadores más útiles serían por lo tanto los que podrían identificar las lesiones premalignas orales con mayor riesgo.

De este modo estamos, como hemos señalado anteriormente, ante un gran reto en nuestra área y especialidad que puede significar una importante ayuda en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cáncer, tanto en los de cabeza y cuello como en otros cánceres del organismo.

Bibliografía

ADAMI GR, TANG JL, MARKIEWICZ MR. (2017). Improving accuracy of RNA-based diagnosis and prognosis of oral cancer by using noninvasive methods. *Oral Oncol*, 69, 62-67.

ADAMOPOULOU M, VAIRAKTARIS E, NKENKE E, AVGOUSTIDIS D, KARAKITSOS P, SIOULAS V, NISYRIOS T, YAPIJAKIS C. (2013). Prevalence of human papillomavirus in saliva and cervix of sexually active women. *Gynecol Oncol*, 129, 395-400.

ARANTES LM, DE CARVALHO AC, MELENDEZ ME, CARVALHO AL, GOLONI-BERTOLLO EM. (2014). Methylation as a biomarker for head and neck cancer. *Oral Oncol*, 50, 587-92.

AXÉLL T, HOLMSTRUP P, KRAMER IRH, PINDBORG JJ, SHEAR M. (1984). International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol*, 12, 145-154.

AXÉLL T, PINDBORG JJ, SMITH CJ, VAN DER WAAL I. (1996). Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*, 25, 49-54.

AXÉLL T. (1987). Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20,333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol*, 15, 46-51.

BAGAN JV, JIMENEZ Y, MURILLO J, GAVALDÁ C, POVEDA R, SCULLY C, ALBEROLA TM, TORRES-PUENTE M, PÉREZ-ALONSO M. (2007). Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 46-9.

BAGAN JV, JIMÉNEZ-SORIANO Y, DIAZ-FERNANDEZ JM, MURILLO-CORTÉS J, SANCHIS-BIELSA JM, POVEDA-RODA R, BAGAN L. (2011). Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol*, 47, 732-5.

BAGAN JV, *Medicina y Patología Bucal*. Medicina Oral S.L. Valencia, 2013.

BASSIM CW, AMBATIPUDI KS, MAYS JW, EDWARDS DA, SWATKOSKI S, FASSIL H, BAIRD K, GUCEK M, MELVIN JE, PAVLETIC SZ. (2012). Quantitative salivary proteomic differences in oral chronic graft-versus-host disease. *J Clin Immunol*, 32, 1390-9.

BOSSI P, BERGAMINI C, MICELI R, COVA A, ORLANDI E, RESTEGHINI C, LOCATI L, ALFIERI S, IMBIMBO M, GRANATA R, MARIANI L, IACOVELLI NA, HUBER V, CAVALLO A, LICITRA L, RIVOLTINI L. (2016). Salivary Cytokine Levels and Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients Treated With Chemotherapy and Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 96, 959-966.

BROUNS ER, BAART JA, BLOEMENA E, KARAGOZOGLU H, VAN DER WAAL I. (2013). The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18, e19-26.

CHEN HM, CHENG SJ, LIN HP, YU CH, WU YC, CHIANG CP. (2015). Cryogun cryotherapy for oral leukoplakia and adjacent melanosis lesions. *J Oral Pathol Med*, 44, 607-13.

COOPER JS, PAJAK TF, FORASTIERE AA, JACOBS J, CAMPBELL BH, SAXMAN SB, KISH JA, KIM HE, CMELAK AJ, ROTMAN M, MACHTAY M, ENSLEY JF, CHAO KS, SCHULTZ CJ, LEE N, FU KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. (2004). Post-operative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350, 1937-44.

DILLON JK, BROWN CB, McDONALD TM, LUDWIG DC, CLARK PJ, LEROUX BG, FUTRAN ND. (2015). How does the close surgical margin impact recurrence and survival when treating oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*, 73, 1182-8.

DUMACHE R. (2017). Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma by Salivary microRNAs. *Clin Lab*, 63, 1771-1776.

EL-SAKKA H, KUJAN O, FARAH CS. (2018). Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Oncol*, 77, 57-82.

FARRELL JJ, ZHANG L, ZHOU H, CHIA D, ELASHOFF D, AKIN D, PASTER BJ, JOSHIPURA K, WONG DT. (2012). Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 61, 582-8.

FÜZÉRY AK, LEVIN J, CHAN MM, CHAN DW. (2013). Translation of proteomic biomarkers into FDA approved cancer diagnostics: issues and challenges. *Clin Proteomics*, 10, 13. doi: 10.1186/1559-0275-10-13.

GREITHER T, VORWERK F, KAPPLER M, BACHE M, TAUBERT H, KUHN T, HEY J, ECKERT AW. (2017). Salivary miR-93 and miR-200a as post-radiotherapy biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 38, 1268-1275.

HOLMES JD. (2008). Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 20, 459-75.

HOLMSTRUP P, VEDTOFTE P, REIBEL J, STOLTZE K. (2006). Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*, 42, 461-74.

HU X, ZHANG Q, HUA H, CHEN F. (2016). Changes in the salivary microbiota of oral leukoplakia and oral cancer. *Oral Oncol*, 56, e6-8.

HUNG KF, LIU CJ, CHIU PC, LIN JS, CHANG KW, SHIH WY, KAO SY, TU HF. (2016). MicroRNA-31 upregulation predicts increased risk of progression of oral potentially malignant disorder. *Oral Oncol*, 53, 42-7.

IKEDA N, ISHII T, IIDA S, KAWAI T. (1991). Epidemiological study of oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal diseases in a selected Japanese population. *Community Dent Oral Epidemiol*, 19, 160-3.

JANCSIK VA, GELENCSEI G, MAASZ G, SCHMIDT J, MOLNAR GA, WITTMANN I, OLASZ L, MARK L. (2014). Salivary proteomic analysis of diabetic patients for possible oral squamous cell carcinoma biomarkers. *Pathol Oncol Res*, 20, 591-5.

KARATAS OF, ONER M, ABAY A, DIYAPOGLU A. (2017). MicroRNAs in human tongue squamous cell carcinoma: From pathogenesis to therapeutic implications. *Oral Oncol*, 67, 124-130.

KOROSTOFF A, REDER L, MASOOD R, SINHA UK. (2011). The role of salivary cytokine biomarkers in tongue cancer invasion and mortality. *Oral Oncol*, 47, 282-7.

KRAMER IR, LUCAS RB, PINDBORG JJ, SOBIN LH. (1978). Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 46, 518-39.

LAIMER K, SPIZZO G, GASTL G, OBRIST P, BRUNHUBER T, FONG D, BARBIERI V, JANK S, DOPPLER W, RASSE M, NORER B. (2007). High EGFR expression predicts poor prog-

nosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a TMA-based immunohistochemical analysis. *Oral Oncol*, 43, 193-8.

LEE JJ, HONG WK, HITTELMAN WN, MAO L, LOTAN R, SHIN DM, BENNER SE, XU XC, LEE JS, PAPADIMITRAKOPOULOU VM, GEYER C, PEREZ C, MARTIN JW, EL-NAGGAR AK, LIPPMAN SM. (2000). Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clin Cancer Res*, 6, 1702-10.

LI D, XIE K, WOLFF R, ABBRUZZESE JL. (2004). Pancreatic cancer. *Lancet*, 363, 1049-57.

LI X, YANG T, LIN J. (2012). Spectral analysis of human saliva for detection of lung cancer using surface-enhanced Raman spectroscopy. *J Biomed Opt*, 17, -J Biomed Opt.

LIU J, DUAN Y. (2012). Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncol*, 48, 569-77.

LODI G, FRANCHINI R, WARNAKULASURIYA S, VARONI EM, SARDELLA A, KERR AR, CARRASSI A, MACDONALD LC, WORTHINGTON HV (2016). Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, -Cochrane Database Syst Rev.

MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ A., GALLARDO CASTILLO I., COBOS FUENTES M.J., CABALLERO AGUILAR J., BULLÓN FERNÁNDEZ P. (2008). La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa. *Av Odontoestomatol*, 24, 33-44.

MEHDIPOUR M, SHAHIDI M, MANIFAR S, JAFARI S, MASHHADI ABBAS F, BARATI M, MORTAZAVI H, SHIRKHODA M, FARZANEGAN A, ELMI RANKOHI Z. (Cell). Diagnostic and prognostic relevance of salivary microRNA-21, -125a, -31 and -200a levels in patients with oral lichen planus - a short report, *Cell Oncol*, 10. 1007/s13402-018-0372-x.

MERCADANTE V, AL HAMAD A, LODI G, PORTER S, FEDELE S. (2017). Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 66, 64-74.

MIN SK, JUNG SY, KANG HK, PARK SA, LEE JH, KIM MJ, MIN BM. (2017). Functional diversity of miR-146a-5p and TRAF6 in normal and oral cancer cells. *Int J Oncol*, 51, 1541-1552.

MOGEDAS-VEGARA A, HUETO-MADRID JA, CHIMENOS-KÜSTNER E, BESCÓS-ATÍN C. (2016). Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*, 44, 331-6.

MORTAZAVI N. (2013). Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol*, 49, e41-2.

MÜLLER S. (2017). Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol*, 11, 33-40.

NAGAO T, IKEDA N, FUKANO H, HASHIMOTO S, SHIMOZATO K, WARNAKULASURIYA S. (2005). Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *J Oral Pathol Med*, 34, 532-9.

NAGLER RM. (2009). Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncol*, 45, 1006-10.

NIIBU KI, HAYASHI R, ASAKAGE T, OJIRI H, KIMATA Y, KODAIRA T, NAGAO T, NAKASHIMA T, FUJII T, FUJII H, HOMMA A, MATSUURA K, MONDEN N, BEPPU T, HANAI N, KIRITA T, KAMEI Y, OTSUKI N, KIYOTA N, ZENDA S, OMURA K, OMORI K, AKIMOTO T, KAWABATA K, KISHIMOTO S, KITANO H, TOHNAI I, NAKATSUKA T. (2017). Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx*, 44, 375-380.

OHSHIMA M, SUGAHARA K, KASAHARA K, KATAKURA A. (2017). Metabolomic analysis of the saliva of Japanese patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 37, 2727-2734.

PARK C, YUN S, LEE SY, PARK K, LEE J. (2012). Metabolic profiling of *Klebsiella oxytoca*: evaluation of methods for extraction of intracellular metabolites using UPLC/Q-TOF-MS. *Appl Biochem Biotechnol*, 167, 425-38.

PARK NJ, ZHOU H, ELASHOFF D, HENSON BS, KASTRATOVIC DA, ABEMAYOR E, WONG DT. (2009). Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. *Clin Cancer Res*, 15, 5473-7.

PATHIYIL V, D'CRUZ AM. (2017). Salivary lactate dehydrogenase as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma patients following surgical therapy. *J Exp Ther Oncol*, 11, 133-137.

PETTI S. (2003). Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*, 39, 770-80.

PINDBORG JJ, REICHART PA, SMITH CJ, VAN DER WAAL I. (Berl). *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*. Second Edition ed., Springer-Verlag, 1997.

POATE TW, Warnakulasuriya S. (2006). Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis*, 12, 22-6.

PORTO-MASCARENHAS EC, ASSAD DX, CHARDIN H, GOZAL D, DE LUCA CANTO G, ACEVEDO AC, GUERRA EN. (2017). Salivary biomarkers in the diagnosis of breast cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 110, 62-73.

PRASANNA R, BALAN A, RADHAKRISHNA PILLAI M. (2015). Diagnostic capability of salivary biomarkers in the assessment of head and neck cancer. *Oral Oncol*, 51, e86.

REICHART PA. (2000). Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol*, 28, 390-8.

RYLANDER-RUDQVIST T, HÅKANSSON N, TYBRING G, WOLK A. (2006). Quality and quantity of saliva DNA obtained from the self-administrated oragene method—a pilot study on the cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1742-5.

SARODE SC, SARODE GS, PATIL S. (2014). Role of statherin in oral carcinogenesis. *Oral Oncol*, 50, e55-6.

SELVAM NP, SADAKSHARAM J, SINGARAVELU G, RAMU R. (2015). Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: A pilot study. *J Cancer Res Ther*, 11, -Jun; 11 (2): 464-7.

SHANKAR AA, ROURAY S. (2012). Trends in salivary diagnostics - a 5-year review of oral oncology (2007-2011). *Oral Oncol*, 48, e22-3.

SHANTI RM, O'MALLEY BW JR. (2018). Surgical Management of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*, 62, 77-86.

SINEVICI N, O'SULLIVAN J. (2016). Oral cancer: Deregulated molecular events and their use as biomarkers. *Oral Oncol*, 61, 12-8.

- SOINI HA, KLOUCKOVA I, WIESLER D, OBERZAUCHER E, GRAMMER K, DIXON SJ, XU Y, BRERETON RG, PENN DJ, NOVOTNY MV. (2010). Analysis of volatile organic compounds in human saliva by a static sorptive extraction method and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chem Ecol*, 36, 1035-42.
- SUGIMOTO M, WONG DT, HIRAYAMA A, SOGA T, TOMITA M. (2010). Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics*, 6, 78-95.
- SUN JH, LI XL, YIN J, LI YH, HOU BX, ZHANG Z. (2018). A screening method for gastric cancer by oral microbiome detection. *Oncol Rep*, doi: 10.3892/or.2018.6286. [Epub ahead of print].
- TORRES PJ, FLETCHER EM, GIBBONS SM, BOUVET M, DORAN KS, KELLEY ST. (2015). Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *Peer J*, 3, e1373.
- VAN DER WAAL I (2015). Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 20, e685-92.
- VAN DER WAAL I, AXÉLL T. (2002). Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol*, 38, 521-6.
- VAN DER WAAL I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, 45,-May; 45 (4-5): 317-23.
- VAN DER WAAL I. (2010). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*, 46, 423-5.
- VAN DER WAAL I. (2014). Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 19, e386-90.
- VAN DER WAAL I. (2018). Knowledge about oral leukoplakia for use at different levels of expertise, including patients. *Oral Dis*, 4, (2): 174-178.
- VAN GINKEL JH, SLIEKER FJB, DE BREE R, VAN ES RJJ, VAN CANN EM, WILLEMS SM. (2017). Cell-free nucleic acids in body fluids as biomarkers for the prediction and early detection of recurrent head and neck cancer: A systematic review of the literature. *Oral Oncol*, 75, 8-15.

WANG X, KACZOR-URBANOWICZ KE, WONG DT. (2017). Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol*, 34, 7.

WARNAKULASURIYA S, JOHNSON NW, VAN DER WAAL I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 36, 575-80.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report of a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions*. Geneva: World Health Organization, 1973, Can /731.

WU CC, CHU HW, HSU CW, CHANG KP(2.), LIU HP. (2015). Saliva proteome profiling reveals potential salivary biomarkers for detection of oral cavity squamous cell carcinoma. *Proteomics*, 15, 3394-404.

WU, W., GONG, H., LIU, M., CHEN, G., CHEN, R. (2015). 8th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI): 2015. IEEE; 2015. *Noninvasive breast tumors detection based on saliva protein surface enhanced Raman spectroscopy and regularized multinomial regression*; p. 214-218.

XIAO H, ZHANG L, ZHOU H, LEE JM, GARON EB, WONG DT. (2012). Proteomic analysis of human saliva from lung cancer patients using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics*, 11, M111.012112.

XIAO H, ZHANG Y, KIM Y, KIM S, KIM JJ, KIM KM, YOSHIKAWA J, FAN LY, CAO CX, WONG DT. (2016). Differential Proteomic Analysis of Human Saliva using Tandem Mass Tags Quantification for Gastric Cancer Detection. *Sci Rep*, 6 ,22165.

ZHANG L, FARRELL JJ, ZHOU H, ELASHOFF D, AKIN D, PARK NH, CHIA D, WONG DT. (2010). Salivary transcriptomic biomarkers for detection of resectable pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 138, 949-57.

ZHANG L, XIAO H, ZHOU H, SANTIAGO S, LEE JM, GARON EB, YANG J, BRINKMANN O, YAN X, AKIN D, CHIA D, ELASHOFF D, PARK NH, WONG DTW. (2012). Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer. *Cell Mol Life Sci*, 69, 3341-3350.

ZHONG L, CHENG F, LU X, DUAN Y, WANG X. (2016). Untargeted saliva metabolomics study of breast cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations. *Talanta*, 158, 351-60.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

EXCMA. SRA. PRESIDENTA DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,
ILMAS. E ILMOS. SRAS. Y SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

CELEBRA HOY la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana reunión extraordinaria para recibir como nuevo Académico de número al Dr. José Vicente Bagán distinguido profesional, maestro universitario, Catedrático de la Universitat de Valencia y brillante científico en el área de la medicina y cirugía odonto-estomatológica, como Jefe del Servicio de de Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario en esta ciudad.

Para mí es un honor el tener el privilegio de haber sido quién el Académico electo ha tenido a bien invitar para contestar su discurso sobre el tema “Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos” en el que, como acaban de escuchar, efectúa importantes contribuciones personales al análisis de este grupo de complejos procesos neoplásicos y precancerosos, bien conocidos no sólo en la clínica, sino también desde el punto de vista terapéutico.

No resulta fácil para un patólogo aceptar el reto de analizar la figura profesional y científica del recipiendario ni tampoco contestar con consistencia a las sutiles aportaciones contenidas en su disertación, por lo variado de los temas tratados, así como por la profundidad de aspectos tan complejos contenidos en esta patología. Me salva quizás el conocer al nuevo académico ya largo tiempo y haber sido testigo de su progresión científica y universitaria en donde ha alcanzado el más alto nivel y prestigio siendo en estos momentos una de las figuras más relevantes de la medicina odonto-estomatológica española y europea. Es por tanto mérito reconocible que en estos momentos ocupe la dirección de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia, desde septiembre de 2015 y también sea Director de Docencia e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia. Ambos cargos atestiguan y realzan

la figura del ya nuevo académico de número de nuestra Institución y la confianza que sus colegas han puesto en su gestión.

También merece recordarse que esta RAMCV le nombró Académico correspondiente en el año 2010 reconociendo a justo título sus numerosos méritos profesionales, que desde entonces ha seguido acrecentando, como señalaré más adelante al darles a conocer algunos detalles de su excelente curriculum.

En estos momentos ocupa el sillón nº. 37 que fuera previamente adscrito al área de Neurocirugía, brillantemente ostentado por el extinto Prof. Carlos Barcia Mariño. El recuerdo de este insigne académico sigue presente en nuestra memoria y su imagen también se mantiene viva gracias a las importantes aportaciones que proporcionó a la Institución. Descanse en paz.

Antes de entrar en este significativo capítulo de su vida, creo pertinente, en las circunstancias presentes, que la Academia vuelva la vista hacia atrás recordando su propia historia tan rica en miembros que enaltecieron la medicina y cirugía odonto-estomatológica en el pasado siglo y en tiempos más recientes. Con ello pretendemos mantener viva la memoria de quienes nos han precedido ocupando merecidamente los sillones académicos de esta especialidad.

El recordado Prof. Francisco Gomar Guarner en abril de 1988 hacía memoria de los ilustres odontólogos valencianos, con motivo de contestar y glosar el discurso de ingreso como Académico de número del añorado Prof. José Antonio Canut Brusola. Hacía mención en aquella ocasión de una de las figuras más ilustres de la medicina odontológica valenciana el Dr. Bernardino Landete Vila (1879-1964) quien lograra el mayor respeto y reconocimiento científico de la odontología española dándole el más alto nivel universitario en la primera mitad del siglo pasado.

La controvertida figura del Dr. Landete merece una mención especial. Excelente profesional y fundador de la Escuela de Odontología de la Universidad Central en Madrid sufrió una injusta persecución por sus ideas republicanas que le separaron de la Cátedra de Prótesis dental en donde practicaría novedosas técnicas quirúrgicas y colaboraría en la gran obra editada por Gregorio Marañón y Teófilo Hernández "Manual de Medicina Interna" en el capítulo de "Enfermedades de la Boca". Restituido a la cátedra en 1949 coincidiendo con sus 70 años y con la jubilación, España perdió una de los odontólogos más valiosos

del pasado siglo. (Javier Sanz y María José Solera: Bernardino Landete, vida y obra. Studio Puig S.L., Valencia, 2012).

Aunque ya es historia merece recordarse la divergencia de criterios del Dr. Lafora y su colega de Cátedra en la Escuela de Odontología el Dr. Florestán Aguilar (Marqués de Casa Aguilar).

Hasta 1914, en España existía una nítida separación entre médicos y dentistas. Al crearse entonces la Escuela de Odontología, para obtener la titulación era necesario superar los dos primeros cursos de Medicina (más tarde serían tres) y posteriormente otros dos cursos de formación específica.

Las diferentes concepciones sobre la reforma que se puso en marcha de la Odontología en España llevaron a un distanciamiento de posiciones y antagonismo personal entre los dos catedráticos, creándose una auténtica división en la profesión. Aguilar defendía que los dentistas debían tener su propia formación académica separados de los médicos. Por su parte, Landete se mostró siempre partidario de que la Odontología formara parte, como una rama más, de la Medicina, defendiendo su postura desde la Federación Estomatológica Española, de la cual fue presidente desde su fundación en 1913.

Con la instauración de la Segunda República, Landete conseguirá imponer su tesis y dejar así reformada y definida académicamente la disciplina médico-dental. (Josep M. Ustrell i Torrent: Història de l'odontologia. Edicions Universitat, Barcelona, 1997). Tomó posesión en 1932 de la asignatura de Odontología en la Escuela de Odontología de Madrid y en febrero de 1935 y fue nombrado director de la Escuela. Desde su puesto, y avalado por su gran prestigio, lideró el cambio que se había de operar, siendo partidario de la doble condición dentista-médico. "Los odontólogos -afirma- sacaron la odontología de la calle y la metieron en los gabinetes dentales para salvar dientes. Nosotros, los estomatólogos, la hemos introducido en los hospitales y salvamos vidas". (Julio González Iglesias: El drama político de don Bernardino Landete: un hombre entre dos fuegos. *Gaceta Dental*, febrero de 2009).

La historia revertería esta situación nuevamente en años recientes al crearse la nueva carrera (hoy grado) de Odontología, separando estomatólogos (médicos con la especialidad odontológica) de los odontólogos con una formación

especifica. Hoy nuestra Universitat mantiene las dos titulaciones en una misma como “Facultad de Medicina y Odontología”.

Otras dos figuras transcendentales en la Odontología valenciana y académicos de número de la RAMCV fueron los doctores José Font Llorens y Luis Lafora García. Queremos recordar que el doctor José Font Llorens entró en esta RAMCV en 1946 con un discurso titulado “La estomatología ante la infección focal”. Fue un hombre innovador y detallista en el arte de la medicina dental durante su larga vida profesional que se extendió desde 1915 hasta 1980, siendo ejemplo de entrega y capacidad profesional, tiempo en el que haría importantes contribuciones científicas a esta Institución.

El Dr. Luis Lafora García entró en la Academia en 1950 con un discurso sobre la “Oclusión dentaria y maxilofacial”. Discípulo del Dr. Landete, culminó una vida profesional de gran prestigio siendo nombrado en 1932 Jefe de Servicio de Estomatología del Hospital Provincial, cargo que ostentaría hasta su jubilación en 1963.

Su sucesor en esta institución sería el Dr. José Canut Brusola (1938-2006) quien ocupara este sillón en 1968, formado bajo la maestría del Dr. Lafora en el Hospital Provincial de Valencia ha sido destacada figura de la moderna odontología en nuestra ciudad con una particular dedicación a la Ortodoncia y contribuyó, junto con el hoy presente entre nosotros, Académico de número Prof. Amando Peydró a la fundación y puesta en marcha de la nueva Escuela de Estomatología en esta Facultad de Medicina que impulsara su creación el entonces decano Prof. José Viña.

En 1982 obtendría la Cátedra Universitaria de Ortodoncia y desde 1984 dirigiría la Escuela de Estomatología continuando en la dirección de la misma a la precedida por el Prof. Amando Peydró. Su prematura muerte privó a esta Academia de una brillante y prometedora figura de la estomatología valenciana.

No vamos a entrar en consideraciones sobre la personalidad profesional académica y científica del Prof. Amando Peydró, Catedrático de Histología, jubilado y emérito de esta Universitat y fundador como ya hemos señalado de la Escuela de Estomatología de la Univesitat. Él debía ocupar este lugar en estos momentos como maestro del nuevo Académico, a quien además de enseñar como profesor durante la especialidad estomatológica dirigió la tesis docto-

ral del nuevo académico sobre “Leucoplasia oral: Estudio clínico, histológico y ultraestructural” premiada con sobresaliente *cum laude*. Recientemente solicitó de la Junta de Gobierno y se aceptó por la Junta General ordinaria de la Academia (Junio 2017) que el sillón denominado de “Odontología Médica” quedara vacante al ocupar la nueva denominación de “Histología Humana” más acorde con la vocación universitaria y científica que aún mantiene. Queremos agradecer la deferencia que nos ha hecho permitiendo que seamos nosotros quien dictemos el discurso de contestación al Prof. José Vicente Bagán que están Uds. escuchando en estos momentos.

Deseo seguidamente completar con brevedad, pero no por ello menos detalle, los aspectos más sobresalientes del curriculum vitae del Prof. José Vicente Bagán tal y como es preceptivo en estas circunstancias.

Obtuvo la licenciatura de Medicina y Cirugía en 1978 y Médico Especialista en Estomatología en 1980. Se doctoró en Medicina y Cirugía en 1984 con el Premio Extraordinario de Doctorado de la Universidad de Valencia en 1985. Posteriormente en 1990 obtuvo el nombramiento de Catedrático de Medicina Bucal (Área Estomatología). Universidad de Valencia.

Desde 1993 es Jefe de Servicio de Estomatología y Cirugía Máxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia y desde 2015 Director de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia, así como Director de Docencia e Investigación del Hospital General Universitario de Valencia.

Ha sido Vicedecano de la Facultad de Medicina (1992–1993) y Director del Departamento de Estomatología de la Universidad de Valencia (1994-1997). También es Director del Master de Medicina Oral de la Universidad de Valencia desde 1994.

Su actividad investigadora se resume con el reconocimiento de 4 sexenios de investigación. Siendo autor o co-autor de 252 artículos publicados e indexados en *PubMed*. De los artículos, 186 están publicados en revistas incluidas en el *Journal Citation Reports – Web of Science*.

También ha contribuido como autor de 16 libros de Estomatología y ha participado en 17 proyectos de investigación subvencionados oficialmente por el Ministerio y las agencias de evaluación. Ha dirigido 57 tesis doctorales y pre-

sentado 446 trabajos en congresos nacionales o internacionales. Se añade a ello el haber recibido 22 Premios dentro de la Odonto-estomatología.

Es director de la revista "*Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*" pISSN 1698-4447 eISSN: 1698-6946. Indexada en *SCI, JCR, INDEX MEDICUS/MEDLINE* y de la revista "*Journal of Clinical and Experimental Dentistry*" ISSN 1989-5488. Indexada en *PubMed, PubMed Central, Scopus*. Además desde 2009 hasta la actualidad ocupa el cargo de Advisory Editor de la revista *Oral Diseases*.

Desde 2010 al 2012 ocupó la presidencia de la Academia Europea de Medicina Oral con sede en Londres.

Se añade a ello el haber recibido 22 Premios y distinciones dentro de la Odonto-estomatología, entre los que deseamos destacar la Medalla de Oro del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Valencia. (Febrero 2009). Fellowship in Dental Surgery ad hominem del Royal College of Surgeons of Edinburgh – Scotland (GB). Premio Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Bucal en 2014. Premio reconocimiento a la actividad investigadora en el ámbito del sistema valenciano de salud dentro del área de estomatología de la Consellería de Sanidad de Valencia, 2015. Medalla de oro al mérito científico del Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Madrid (8 Febrero 2016).

Convendrán Uds. que los méritos del nuevo Académico de número son excepcionales y la RAMCV se honra en dar acogida a una personalidad científica y universitaria de primer rango mundial como es el Dr. Bagán.

También es preceptivo que en la contestación por parte del académico que recibe, en nombre de la RAMCV, al nuevo miembro de la misma, se ocupe de glosar y analizar científicamente el discurso pronunciado al inicio de sus actuaciones en la Institución que hoy le da la bienvenida. El discurso del nuevo académico ha versado sobre "Estado actual del precáncer y cáncer oral: Retos diagnósticos".

Ya señalábamos al iniciar esta alocución cómo resulta difícil sintetizar toda la doctrina aportada por el nuevo académico donde se ha vertido importante doctrina oncológica sobre las neoplasias maxilofaciales con especial atención a las propias de la mucosa oral.

A nuestro juicio podemos dividir su discurso en cuatro apartados. En el primero hace mención a su predecesor en el sillón n.º. 37 (que pasa a ocupar en el día de hoy), el Prof Carlos Barcia, rindiéndole un sentido homenaje también como compañero en la jefatura del Servicio de Neurocirugía del Hospital General Universitario que dirigió durante muchos años. También hace referencia a maestros, colegas profesionales y discípulos que le formaron, orientado profesionalmente y han colaborado o comparten actividad en el momento actual, tanto en su Cátedra Universitaria como en el Servicio que dirige en el Hospital General.

Los otros tres capítulos corresponden a su aportación científica a los procesos neoplásicos antes indicados así como a las lesiones precancerosas de la mucosa oral.

En este segundo capítulo se centra en la leucoplasia oral y el cáncer escamoso de boca lo cual es a nuestro juicio el eje medular de su aportación. Ella se ve complementada con una revisión amplia pero más concisa del resto de neoplasias que aparecen en al área máxilo facial como son los tumores odontogénicos y de glándulas salivares anexas.

La tercera parte del discurso se ocupa de los llamados biomarcadores del carcinoma oral de células escamosas, verdadero caballo de batalla en esta zona del organismo y en donde se han producido espectaculares avances en estos últimos años tanto en el diagnóstico como el pronóstico, gracias a la genética y biología molecular.

Termina su discurso con consideraciones sobre la nueva metodología diagnóstica que abre las puertas al empleo de la saliva, como ocurre con la sangre, para la llamada "biopsia líquida" al poder detectar en ella marcadores génicos a través de los exomas o trazas de material genético (DNA, RNA) vertidos en ella y que puedan facilitar la investigación y diagnóstico de un pre-cáncer o un carcinoma ya establecido o tratado (recidivas ocultas).

Seria utópico y por lo demás fuera de lugar tratar a modo enciclopédico de comentar cuanto se ha dicho. Voy solo hacer unas consideraciones que desde mi perspectiva de patólogo interesado y trabajando en carcinogénesis puedan aportar algún dato de interés que ensalce el discurso del Dr. Bagán.

Las lesiones precancerosas y el carcinoma de células escamosas de la mucosa oral ha sufrido en estos últimos años una apasionante implementación de conocimientos a medida que se conoce mejor los aspectos etiológicos y los mecanismos fisiopatológicos de su iniciación y evolución. Con relación a su etiología recordemos, como ya se ha dicho, que los factores esenciales y bien conocidos en el momento presente son el tabaquismo crónico y el alcohol, ambos causantes de las modificaciones génicas ya aludidas por el nuevo académico, a la cual se une el factor irritativo y la inflamación crónica. (Napier SS y Speight PM Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J. Oral Pathol Med.* 37, 1, 2008).

Otro factor ha emergido en estos últimos años que se añade a esta lista de agentes patógenos y que merece tenerse en consideración. Se trata de la infección por el virus del Papiloma humano (VPH) cuya infección en las áreas orofaríngeas ha aumentado considerablemente como consecuencia de los cambios en las costumbres y usos del comportamiento sexual de la población. Como es bien sabido él es causante de la infección latente y posterior degeneración de la mucosa del cuello de útero en la mujer así como de la mucosa del glande en el varón y región ano genital en ambos. Este subgrupo de carcinoma oral de células escamosas se empieza a comunicar a partir de finales de los años 1990 caracterizándose por ser una neoplasia con evolución clinicopatológica semejante a la del cuello uterino causando lesiones displásicas de bajo y alto grado y la aparición de carcinomas *in situ* y otros infiltrantes siempre del tipo de células escamosas (Braakhuis, BJM *et al.* Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J. Natl Cancer Inst.* 96, 998–1006, 2004).

Genéticamente se caracteriza por la infección viral por cepas de HPV tipos 11.16.18.31. La incidencia podría hoy representar hasta el 30% de todos los cánceres orales y orofaríngeos. Se ha propuesto por ello dividir estos carcinomas escamosos en dos grupos: HPV negativos (la mayor frecuencia) y HPV positivos (emergentes y en progresivo aumento). Estos últimos se podrían caracterizar molecularmente con la detección no solo del virus DNA HPV como también de las oncoproteínas de su mRNA E6 y E7. Como se sabe estas oncoproteínas se unen degradando las oncoproteínas del gen del retinoblastoma (RB) a nivel de la p130 y p107 (RBL1 y RBL2) y causan bloqueo de la fase S del ciclo celular al bloquear el gen P53, impidiendo la apoptosis y facilitando la trans-

formación maligna de la células infectadas. Su impacto epidemiológico reside fundamentalmente en las regiones de la América Latina y el norte de Europa. Desconocemos que existan estudios epidemiológicos efectuados en España, aunque sería importante el plantearlos ya que esta variante de carcinoma cursa con una clínica que en principio tiene menor agresividad a la motivada por otros tipo de agentes cancerígenos. Además, como es sabido, la protección primaria mediante la vacuna anti-HPV (Gardasil 9, Cervarix, Gecolin) utilizada en la mujer para prevenir el cáncer de cuello de útero encuentra una justificación mayor para aplicarla también a los adolescentes varones a modo preventivo (Rodén RBS y Stern PL, Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cáncer, *Nature Reviews Cancer* 18, 240, 2018).

La complejidad genética de estos tumores permite distinguir la heterogeneidad de los mismos no solo diferenciando los carcinomas HPV+ y HPV- sino también dentro de estos últimos, aquellos que muestran escasas CNA (variaciones o alteraciones en el número de copias génicas) combinado con un fenotipo P53 salvaje (no mutado) y que clínicamente ofrecen mejor evolución. (Leemans CR, Snjders PJ, Brakenhoff RH, The molecular landscape of head and neck cáncer. *Nature Reviews Cancer*, 2018 advance on line publication).

El empleo de la secuenciación masiva y la selección de determinados genes conductores (driver genes) del tumor permiten ya utilizar diversas plataformas génicas (muchas de ellas comercializadas) como los llamados “Maxdriver”, “Oncotype”, “Oncoprint”, “CancerNav” disponibles entre otros, que visualizan alteraciones en set de genes potencialmente causantes de una determinada neoplasia mediante la detección de CNA, SNP (polimorfismos simples de nucleótido), exomas o proteínas, presentes en un tipo específico de neoplasia y buscar las dianas terapéuticas más adecuadas. Ello se une al atrayente panorama de la inmuno-oncología y de la inmunoterapia, que también ya es una realidad clínica en leucemias infantiles, carcinomas pulmonares y renales así como en los melanomas cutáneos y de mucosas. Todos estos tumores están asociados a una alta carga mutacional lo cual les hacen más resistentes a la quimioterapia convencional pero más sensibles a la inmunoterapia. También este es el caso de los carcinomas de la mucosa oral. Actualmente, varios anticuerpos han sido aprobados como agentes terapéuticos o bien están en últimas fases de desarrollo clínico. Entre otros se encuentran los anticuerpos humanizados dirigidos contra los antígenos de membrana CTLA-4 , PD-1 y PD-

L1, ya están presentes en la práctica clínica oncológica. (Ledford H., Cutting-edge cancer drug hobbled by diagnostic test confusion, *Nature* 556, 161, 2018).

Deseo terminar mi intervención felicitando nuevamente al nuevo Académico de número el Prof. José Vicente Bagán quien se ha hecho acreedor de este honor y al mismo tiempo quiero invitarle a que su incorporación a esta RAMCV sirva para prestar un mayor servicio a las actividades científicas de la misma, aportando su conocido prestigio y conocimientos.