



**UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**IDENTIFICACIÓN DE MECANISMOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS DE  
PROGRESIÓN DEL CÁNCER ORAL EN RELACION AL TIEMPO:  
REVISIÓN NARRATIVA**

**IDENTIFICATION OF CLINICAL-BIOLOGICAL MECHANISMS OF  
PROGRESSION OF ORAL CANCER IN RELATION TO TIME:  
NARRATIVE REVIEW**

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la  
Universidad de Talca como parte de los requisitos exigidos  
para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: PAULINA ROMERO ÁLVAREZ  
LUCIANO SOTO CUEVAS**

**PROFESOR GUÍA: DR. BERNARDO VENEGAS ROJAS**

**TALCA-CHILE**

**2020**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. INTRODUCCIÓN .....	3
4. REVISIÓN DE LA LITERATURA .....	5
4.1. Aspectos clínicos determinantes en el CECCO .....	5
4.2. Aspectos biológicos del CECCO.....	8
4.3. Permanencia y desarrollo del tumor en los tejidos (días de permanencia) .....	10
4.4. Avance de los procesos biológicos carcinogénicos.....	11
4.5. Factores del paciente que determinan los tiempos de diagnóstico .....	12
4.6. Factores del clínico y del sistema de salud, que influyen en el diagnóstico y tratamiento del CECCO.....	13
4.7. Momentos clínico-biológicos determinantes en la progresión carcinogénica. ....	14
5. DISCUSIÓN.....	17
6. REFERENCIAS .....	19

## 1. RESUMEN

El carcinoma espino celular de cavidad oral corresponde a la neoplasia maligna más frecuente que afecta a esta área anatómica. A pesar de los avances de la ciencia biomédica a lo largo del tiempo, la incidencia y el promedio de sobrevida a los 5 años no ha mejorado, ya que la intervención por parte del profesional en el diagnóstico y por ende en el manejo y tratamiento, sigue siendo tardía. Actualmente, conocer la evolución tanto micro como macroscópica de esta enfermedad, representa un desafío investigativo, ya que pretende evidenciar la asociación de los aspectos celulares y clínicos, representados por los primeros signos y síntomas en los pacientes, con el fin de determinar su influencia en la progresión, evolución y sobre todo intervención precoz de esta entidad, y por consecuencia la optimización de los tiempos de tratamientos y el aumento en los porcentajes de sobrevida. Es por lo anterior que el propósito de esta investigación es realizar una revisión narrativa de la literatura reciente respecto a los mecanismos clínico- biológicos de progresión neoplásica y su relación con el tiempo, para sentar las bases de próximos estudios *in vivo* en esta área, que permitan ayudar significativamente y de forma concreta en los pacientes con el objetivo de mejorar su condición de vida.

La revisión no logró identificar existencia de reportes que establecieran esta relación en procesos neoplásicos, por lo que, se considera apropiado profundizar esta área de estudio.

**Palabras clave:** neoplasias bucales, retraso, carcinoma, células escamosas, tiempo de tratamiento.

## 2. ABSTRACT

Oral cavity squamous cell carcinoma corresponds to the most common malignant neoplasm that affects this anatomical area. Despite the advances in biomedical science over time, the incidence and average survival at 5 years has not improved, since the intervention by the professional in the diagnosis and therefore in the management and treatment, it is still late. Currently, knowing both the micro and macroscopic evolution of this disease represents an investigative challenge, since it aims to demonstrate the association of cellular and clinical aspects, represented by the first signs and symptoms in patients, in order to determine their influence on the progression, evolution and especially early intervention of this entity, and consequently the optimization of the treatment times and the increase in the survival rates.

It is because of the above that the purpose of this research is to carry out a narrative review of the recent literature regarding the clinical-biological mechanisms of neoplastic progression and its relationship with time, to lay the foundations for future in vivo studies in this area, which allow to help patients significantly and in a concrete way with the aim of improving their living conditions.

The review failed to identify the existence of reports that established this relationship in neoplastic processes, therefore, it is considered appropriate to deepen this area of study.

**Keywords:** mouth neoplasms, delay, carcinoma, squamous cell, time-to-treatment.

### 3. INTRODUCCIÓN

El cáncer oral se ha convertido en un problema de salud pública debido tanto a su gran incidencia a nivel mundial (1), como a la escasa información relativa a protocolos clínicos que establezcan los tiempos ideales de pesquisa y tratamiento. El carcinoma espino celular de cavidad oral (CECCO) representa el 90% de los casos de neoplasias malignas que afectan a esta región del organismo (2).

La literatura reporta porcentajes de sobrevida para el CECCO inferior al 50% a los 5 años, en pacientes diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad (2), lo que implica tiempos prolongados de permanencia del tumor en los tejidos, aumentando la probabilidad de que los procesos biológicos, tanto celulares como moleculares, se desarrollen en forma activa y dinámica, generando alteraciones no sólo locales, sino que también a distancia, mediante el proceso metastásico.

Respecto a la realidad en Chile, los estudios en relación a la sobrevida son escasos, pero como referencia podemos citar el realizado por el Instituto Nacional del Cáncer, que reportó una supervivencia global, de un 57% a los 5 años, con una disminución a un 46% a los 10 años (3) y el de Maraboli y Contreras, realizado en el año 2018, en la Universidad de Chile, que arrojó un porcentaje de sobrevida de 48,3% a los dos años y de un de 33.9% a los 5 años (4).

La investigación en el campo de la medicina y la tecnología ha reportado resultados considerables en las últimas décadas, tanto en los aspectos etiopatogénicos como terapéuticos, sin embargo, las estadísticas muestran que los porcentajes de sobrevida del CECCO siguen permaneciendo en niveles bajos, a pesar de las intervenciones realizadas (2).

La literatura informa una alta prevalencia de diagnósticos tardíos de esta patología, lo cual indica que este problema debe ser abordado con una mayor rapidez, para evitar así, complicaciones o desenlaces negativos.

La relación entre los tiempos de diagnóstico y el continuo avance de los procesos biológicos de la neoplasia, indican que el deterioro permanente de los tejidos constituye un factor determinante en los porcentajes de sobrevida mencionados. El retraso en el

diagnóstico y en el posterior abordaje terapéutico de la enfermedad, se asocia a una tasa de proliferación celular aumentada y continua en el tiempo.

Los procesos biológicos involucrados en el desarrollo carcinogénico de esta patología han sido extensamente estudiados, por lo que es conocido que una de las etapas biológicas determinantes en el desarrollo de esta neoplasia es la denominada transición epitelio mesénquima (TEM), ya que es en este proceso donde las células del epitelio tumoral adquieren características asociadas al mesénquima, originado por la pérdida de proteínas de adhesión intercelular como la E-cadherina y  $\beta$ -catenina. Además, otras células como los fibroblastos asociados a cáncer, favorecen la TEM, mediante la degradación de la membrana basal por medio de metaloproteinasas, lo que finalmente les otorga a las células neoplásicas la capacidad de invadir otras estructuras. La principal característica de esta nueva célula con capacidad invasora es que pierden su propiedad de adhesión celular y la matriz extracelular que es el lugar en donde se corrigen estos cambios, disminuye su función reguladora, alterándose las barreras para que el potencial invasor y migratorio de estas células se desencadene.

Por lo anterior, el tiempo asociado a la evolución de esta neoplasia maligna y a los cambios generados tanto clínicos como celulares, resulta una variable fundamental para intervenir en estadios iniciales, disminuyendo la probabilidad de generar metástasis y mayor compromiso general en los pacientes afectados. A pesar de lo anterior, no existe una cuantificación específica que incluya de manera conjunta ambas variables, vale decir, el tiempo, expresado en días o semanas y la tasa de proliferación celular en estudios in vivo, por lo que urge tener un conocimiento más acabado respecto de los tiempos prudentes de espera con la finalidad de relacionarlos con los procesos biológicos ocurridos en esta neoplasia, considerando las consecuencias en términos de sobrevida.

En el presente estudio se realizó una búsqueda de evidencia que explicitara los tiempos específicos que transcurren en los distintos procesos biológicos y clínicos de esta neoplasia, con el fin de enfatizar la necesidad de optimizar la pesquisa y diagnóstico, así como de inicio y seguimiento de las terapias oncológicas pertinentes.

## **4. REVISIÓN DE LA LITERATURA**

### **4.1. Aspectos clínicos del CECCO**

El CECCO es la neoplasia maligna más común de la región de cabeza y cuello, sin considerar el cáncer de piel no melanoma (5), representando el 90% de las neoplasias malignas bucales y oro faríngeas, por ejemplo en Estados Unidos (5).

Los procesos biológicos tanto celulares como moleculares se desarrollan de manera activa y dinámica, sumado a que los diagnósticos se realizan principalmente en etapas tardías de la enfermedad, existen tiempos prolongados de permanencia del tumor en los tejidos, por lo que el tiempo es un factor fundamental en el desarrollo de las neoplasias dado que favorece la proliferación descontrolada de células malignas, permitiendo procesos de invasión y metástasis que comprometen gravemente la sobrevivencia del paciente (1).

Es necesario considerar como tiempo de evolución total de la neoplasia maligna desde el momento en que se produce el primer cambio genético que induce mitosis descontroladas, lo cual origina múltiples réplicas de la misma célula neoplásica en un tejido determinado, para continuar con procesos de desagregación y migración celular, asociados a metástasis (6).

Desde un punto de vista clínico, las etapas que caracterizan el desarrollo de una neoplasia son múltiples y consideran, entre otras, el momento de consulta, la toma de biopsia, la obtención del resultado del diagnóstico histopatológico y la fecha de realización del tratamiento, sin embargo, el punto de inicio de estas etapas clínicas comienza desde el momento en que se presentan los primeros signos o síntomas advertidos por el paciente.

De estas etapas, se desprenden conceptos que dicen relación con retrasos en los procesos de diagnóstico y tratamiento de cáncer oral, asociados a factores tanto del paciente como del profesional de la salud. En nuestra realidad nacional, se agrega otra fase que es la del sistema, lo cual implica relación con factores de disponibilidad de recurso humano especializado, equipamiento y centros de tratamiento oncológico. Hasta ahora existe escasa evidencia que haya analizado estos factores y sus consecuencias en la progresión biológica de los tumores, considerando todas las etapas anteriormente nombradas.

En un estudio que analizó los tiempos de espera para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de cabeza y cuello fueron establecidas fechas claves para determinar intervalos que incluyen algunas de las etapas ya mencionadas (Fig. 1) (7). En esta investigación se acuñó el concepto de intervalo de diagnóstico, definido como el tiempo transcurrido desde que se realiza la consulta con un profesional por sospecha de cáncer, hasta que se informa al paciente el diagnóstico histopatológico final. Se concluyó que este período de tiempo fue de 17 días calendario. Se incluyó además el concepto de preparación del tratamiento, que corresponde al tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el día de cirugía definitiva o inicio de la radioterapia, donde se obtuvo 7 días para planificar la cirugía y 11 para el inicio de la radioterapia. Y por último el tiempo total en atención médica, que se refiere al tiempo transcurrido desde la sospecha de cáncer, hasta el inicio del tratamiento definitivo constando de un total de 24 a 28 días calendario.

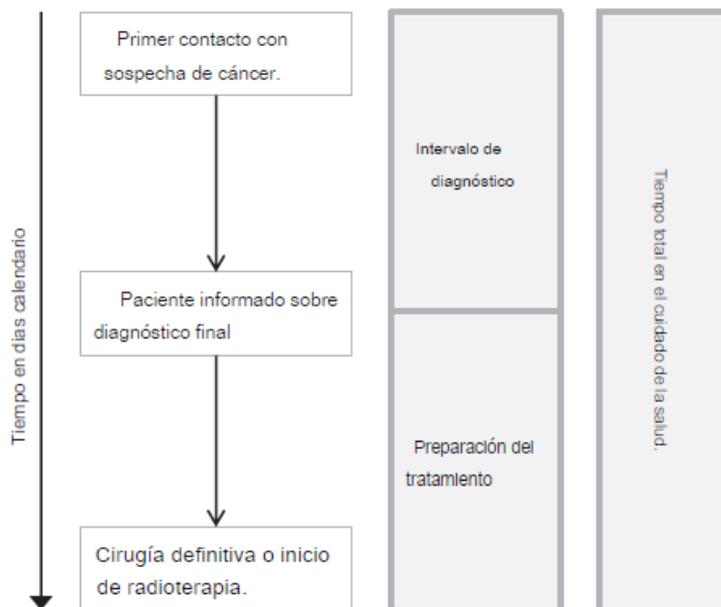


Figura 1: Presentación esquemática de intervalos de tiempo. Adaptado de *Lyhne NM, Christensen A, Alanin MC, Bruun MT, Jung TH, Bruhn MA, et al. Waiting times for diagnosis and treatment of head and neck cancer in Denmark in 2010 compared to 1992 and 2002. Eur J Cancer. 2013;49(7):1627-33. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.034*

Uno de los puntos claves en el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello es el retraso en la detección temprana. En ese sentido los retrasos en el diagnóstico de cánceres orales se han dividido tradicionalmente en 2 categorías distintas: retraso del paciente y retraso profesional (Figura 2.) (8). El retraso del paciente es el tiempo transcurrido desde que se tiene la primera noción de un cambio o un nuevo hallazgo en la cavidad oral y el momento en que consulta a un profesional de la salud. Por su parte la demora profesional varía dentro de la literatura. Se pueden establecer diferentes puntos finales para el retraso del profesional, incluido el período que demora para la derivación a un especialista, tiempo de biopsia y diagnóstico, además del tiempo de inicio del tratamiento (8).

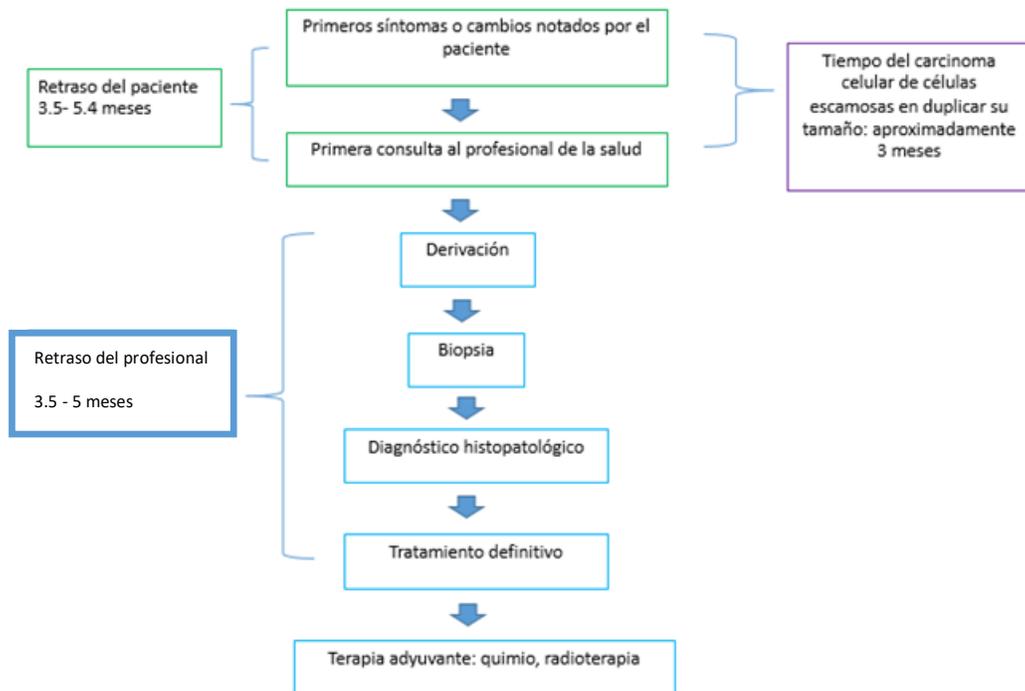


Figura 2. Fuentes de retraso en el tratamiento. Adaptado de *Stefanuto P, Doucet JC, Robertson C. Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117(4):424-9. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.407.*

#### **4.2. Aspectos biológicos del CECCO**

Los aspectos biológicos del CECCO han sido ampliamente estudiados en las últimas décadas, debido principalmente al avance tecnológico y a los nuevos procedimientos de análisis biomolecular.

Líneas de investigación del CECCO se han enfocado en los mecanismos celulares y de proteínas antitumorales/protumorales en tres líneas específicas: metabolismo de la célula neoplásica, respuesta inmune y progresión del cáncer oral. El concepto de microambiente tumoral permite integrar los tópicos anteriores, ya que permite la interacción de todos los procesos biológicos entre células normales, algunos tipos celulares de la respuesta inmune y las células neoplásicas en desarrollo, a través de complejas redes de señalización.

Existen eventos claves que determinan el desarrollo del cáncer en general, los cuales se han estudiado a través de los años, con el fin de determinar estrategias de prevención y tratamientos eficaces para los pacientes afectados por distintos tipos de neoplasias. En la literatura fueron descritos inicialmente seis procesos biológicos significativos en el desarrollo del cáncer: autosuficiencia en señales de crecimiento celular, sensibilidad a señales inhibitoras de crecimiento celular, evasión de muerte celular programada, ilimitado potencial replicativo, angiogénesis sostenida y activación de la invasión y metástasis (9). Posteriormente, se establecieron otros factores que intervienen directamente en el desarrollo del cáncer como la reprogramación del metabolismo neoplásico y la evasión de la respuesta inmune (10) (Figura 3).

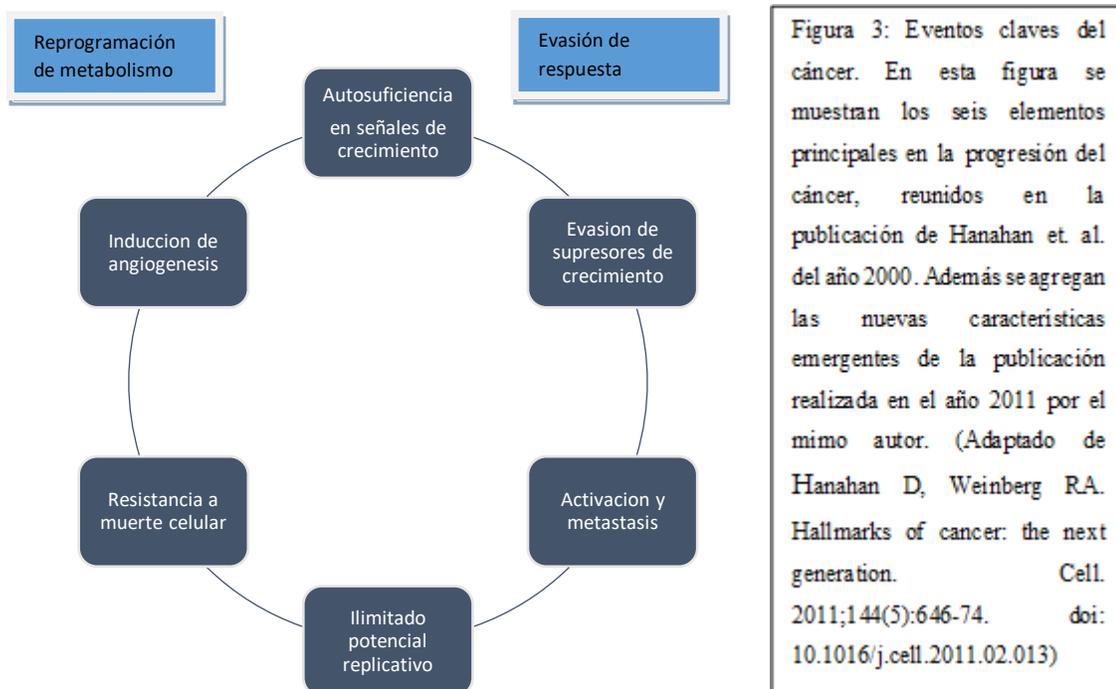


Figura 3: Eventos claves del cáncer. En esta figura se muestran los seis elementos principales en la progresión del cáncer, reunidos en la publicación de Hanahan et al. del año 2000. Además se agregan las nuevas características emergentes de la publicación realizada en el año 2011 por el mismo autor. (Adaptado de Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013)

El metabolismo de las células neoplásicas está determinado, principalmente, por la necesidad de energía que éstas requieren para seguir proliferando. En este aspecto han sido estudiados los mecanismos de absorción de la glucosa y su utilización. Este crecimiento tumoral está respaldado por actividades metabólicas impulsadas por oncogenes que permiten a las células cancerosas absorber nutrientes, construir macromoléculas y proliferar con mayor eficacia (11).

La respuesta inmunológica influye ampliamente en la aparición, desarrollo y tratamiento de los procesos neoplásicos. Se ha descrito su rol en la metástasis y recurrencia del COCE, probablemente debido a las complejas interacciones entre la matriz de tejido extracelular y las células inmunológicas que en su conjunto conforman el microambiente tumoral, mecanismos que ocasionan una alta tasa de diseminación de la enfermedad, afectando en forma importante la sobrevivida (12).

El rol del sistema inmune del huésped en la progresión del cáncer oral se encuentra bien determinado, siendo su función principal, desde las primeras etapas del cáncer, el reconocimiento y eliminación mediante subconjuntos celulares de la respuesta inmune innata como células NK, y células de la respuesta adaptativa como los Linfocitos T CD8+.

Independiente de lo anterior, las células neoplásicas desarrollan la capacidad de evadir la respuesta inmunológica, lo que genera un entorno que favorece la supervivencia y progresión celular mediante, por ejemplo, la disminución del reconocimiento de las células T, a través de una la regulación negativa de la expresión del antígeno leucocitario humano (ALH) o modificando la función de linfocitos infiltrantes de tumor (LIT), los cuales se vuelven disfuncionales, alterando con esto su función citotóxica dentro del proceso de detección tumoral (12).

El CECCO generalmente tiene origen en desórdenes potencialmente malignos, aun así, no se ha logrado determinar adecuadamente un período de tiempo en que las lesiones premalignas mutan al estado neoplásico. En este proceso ha sido reportada una importante influencia del sistema inmune, ya que se ha demostrado una aumentada respuesta en el microambiente premaligno, en comparación al microambiente tumoral establecido (6). A modo de ejemplo, en la leucoplasia oral se produce una infiltración de células inmunes proinflamatorias, tales como células T CD8+ y células NK desde etapas tempranas; además se ha establecido en muestras salivales de pacientes con lesiones premalignas una elevada concentración de citoquinas proinflamatorias, comprobando que el rol del sistema inmunológico es fundamental en esta etapa.

#### **4.3. Permanencia y desarrollo del tumor en los tejidos**

El tiempo de permanencia de las neoplasias malignas en los organismos vivos en general es determinante tanto para las definiciones diagnósticas como para la instauración de terapias oncológicas, ya que presenta una influencia decisiva en los tiempos de supervivencia de los pacientes, por lo que la contabilización de los días de permanencia resulta de importancia en términos de la implicancia en los procesos biológicos que ocurren en estos periodos. El tiempo de permanencia puede ser dividido en tres grandes etapas:

1. Tiempo que ocurre desde que se inicia el proceso tumoral hasta que el paciente consulta con un profesional de la salud.
2. Tiempo que ocurre desde la consulta del paciente hasta la obtención del diagnóstico definitivo
3. Tiempo que ocurre desde el establecimiento del diagnóstico definitivo hasta el inicio del tratamiento.

Según un estudio realizado en el año 2017, en donde se analizaron los datos de 4.868 pacientes con CECCO desde 1998 a 2011, se obtuvo como resultado que la mediana para el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la cirugía fue de 30 días. Posteriormente, los días transcurridos desde la realización de la cirugía hasta el inicio de la radioterapia fueron 50, teniendo esta parte del tratamiento una duración de 49 días. Finalmente, el tiempo de tratamiento total, desde la cirugía hasta la finalización de la radioterapia fue de 101 días y, desde el diagnóstico hasta el final de la radioterapia de 136 días. De todas estas etapas nombradas anteriormente, el retraso en la duración de la radioterapia se asoció significativamente con la disminución de la supervivencia general de los pacientes, así como también el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento (13).

En una revisión sistemática del año 2020 que evaluó el impacto del tiempo de diagnóstico y tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello (14), los autores encontraron que la progresión tumoral en el intervalo entre la tomografía computarizada (TC) diagnóstica y la TC utilizada para planificar la radioterapia en 13 pacientes con cáncer de orofaringe, que el intervalo de exploración medio fue de 35 días, y todos los pacientes mostraron aumentos en el volumen del tumor entre exploraciones, cuyo promedio para el aumento de volumen absoluto fue de 22 cm<sup>3</sup> (0,8-149 cm<sup>3</sup>) y de 70% (11% -235%) para el aumento de volumen relativo. Finalmente, los autores concluyeron que existió un tiempo de duplicación del volumen tumoral, que varió desde 21 hasta 256 días.

#### **4.4. Avance de los procesos biológicos carcinogénicos.**

El proceso de diferenciación de la mucosa oral, desde un epitelio escamoso estratificado normal, hacia la presencia de los primeros indicios de desórdenes potencialmente malignos ha sido motivo de investigación en los últimos años. Se conocen muchos de sus procesos y su complejidad, asociando esto a las alteraciones genéticas que se desarrollan en el tiempo, en donde el funcionamiento de oncogenes y genes supresores de tumor se ve desregulada. El ciclo celular en su primera fase sufre esta desregulación, posteriormente una proliferación elevada, y finalmente cambios en la diferenciación celular, reparación del ADN, apoptosis e inmunidad celular, lo que conlleva al avance descontrolado de los procesos biológicos carcinogénicos (15).

En el epitelio normal de la mucosa oral son las células basales y supra basales las que se encuentran identificadas como las unidades proliferativas epiteliales. Esta capa epitelial al poseer características de células madres, en las primeras etapas del CECCO se experimenta una auto renovación celular, mediante un proceso de división celular asimétrica, lo cual produce queratinocitos hijos defectuosos en la membrana basal, y por lo tanto se ve afectada la diferenciación final desde esta capa epitelial. Existe poca evidencia respecto a marcadores biológicos confirmados asociados a células madre de esta capa basal, por lo tanto se dificulta el reconocimiento de esta línea celular en el epitelio oral; es probable que estas células en la capa basal sean el foco del proceso carcinogénico inicial (15).

Las diversas alteraciones genéticas, fenotípicas y funcionales en las células madre lleva a una desregulación del ciclo celular normal, comenzando con esto el proceso neoplásico. En primera instancia produciendo una hiperplasia benigna y la formación de tejido displásico, luego de esto ocurre la pérdida de la senescencia celular y la proliferación ilimitada, lo cual al no ser diagnosticado precozmente conduce a un carcinoma in situ y luego a un CECCO invasivo (15).

La alteración del ciclo celular normal, el control y la proliferación celular son mecanismos fundamentales que inducen la carcinogénesis inicial, en este sentido las tasas de proliferación tumoral en casos de los trastornos potencialmente malignos adquieren una gran importancia para manejar de manera más eficaz esta patología.

#### **4.5. Factores del paciente que determinan los tiempos de diagnóstico**

Entre los componentes de las vías del retraso, el del paciente representa un intervalo extenso de diagnóstico, que suele durar entre 3 a 5.4 meses, y está influenciado principalmente por factores cognitivos y psicosociales (16).

Entre las razones relatadas por parte de los pacientes referidos al retraso, se encuentran el miedo a un posible diagnóstico de cáncer, una limitada accesibilidad a un centro de atención primaria de salud y el desconocimiento de la existencia de patologías bucales malignas. El autoexamen de la cavidad oral podría tener valor para tratar de reducir el retraso de los pacientes (17).

También se ha establecido que los pacientes que presentan mayor éxito en el tratamiento son aquellos con cánceres orales en etapas iniciales, que no requieren cirugía de colgajo libre y no reciben radioterapia (17).

#### **4.6. Factores del clínico y del sistema de salud, que influyen en el diagnóstico y tratamiento del CECCO**

El diagnóstico del CECCO se encuentra determinado principalmente a la capacidad del cirujano dentista, en cada atención que realiza, para detectar los primeros signos y síntomas de esta patología. Es importante además mencionar que son estos profesionales del área de la salud quienes poseen las competencias para realizar el diagnóstico y manejo del CECCO, en conjunto con el equipo oncológico de cada centro de salud. Aun así y conociendo esta información, se reporta en la literatura que el retraso del diagnóstico por parte del cirujano dentista tiene una media de 3-5 meses, principalmente debido a los signos y síntomas inespecíficos de esta patología, lo cual genera una demora considerable en la sospecha de lesiones asociadas a malignidad (17).

Un factor más a considerar en el retraso diagnóstico del profesional, es la edad del paciente, ya que se ha evidenciado una demora de hasta 5 semanas adicionales en menores de 40 años, debido a que este rango etario no representa un riesgo mayor para desarrollar CECCO, por lo cual no se sospecha en primera instancia acerca de esta patología (17).

Otro elemento que participa en el diagnóstico del CECCO es la habilidad que poseen otros profesionales de la salud para diagnosticar esta patología. En el sistema público de salud actual, los cirujanos dentistas no tienen la capacidad de abarcar a más población y por ende diagnosticar previamente esta neoplasia. En un estudio realizado en Inglaterra se les consultó a los médicos que dificultades veían ellos para poder realizar estos diagnósticos y dieron a conocer seis razones principales: la falta de formación en el área, poco conocimiento de signos y síntomas, equipo multidisciplinar deficiente, poco tiempo de atención por paciente y finalmente la percepción de que este diagnóstico incurre solamente en el área del cirujano dentista (17).

#### **4.7. Momentos clínico-biológicos determinantes en la progresión carcinogénica**

Peltanova et al, en el año 2019 establecen en una revisión sistemática de la literatura, que el desarrollo de una neoplasia se divide en seis etapas de importancia biológica, considerando los fenómenos ocurridos desde los primeros indicios de un desorden potencialmente maligno, hasta la instauración de un tumor secundario (6).

##### **a) Lesión premaligna**

En esta etapa el sistema inmune desempeña un rol fundamental, se ha demostrado en diversos estudios que la actividad de células inflamatorias como linfocitos T CD8+ y mediadores proinflamatorios como la IL-17, IL-23 y PGE-2 se encuentran aumentados en relación a controles sanos o tejidos con el CECCO ya establecido.

##### **b) Tumor primario**

Cuando ya se encuentra establecido el tumor primario, existen células como los macrófagos asociados a tumor (MAT) los cuales se encuentran elevados en este tejido tumoral; la importancia de estas células en esta etapa radica en la alta expresión de factores de crecimiento que secretan, como el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), que favorece el aumento de la masa tumoral mediante el proceso de angiogénesis. En esta etapa igualmente se ha observado una mayor presencia de fibroblastos asociados a cáncer (FAC). Existe una alta asociación entre las células tumorales y los FAC, ya que se establece en conjunto un microambiente a favor de estas células neoplásicas. Dichas células comienzan a secretar componentes de la matriz extracelular, factores de crecimiento y MMP, con el propósito de establecer el tumor en el sitio afectado y permitir un mayor crecimiento de la masa neoplásica.

##### **c) Transición epitelio-mesénquima**

La transición epitelio-mesénquima (TEM) se define como un proceso de cambio durante la progresión de una lesión cancerosa, en el cual las células tumorales adquieren la capacidad de migrar desde el sitio tumoral primario hacia el tejido conectivo. Esta facultad invasiva se logra debido a una serie de procesos dinámicos, en los cuales estas células pierden tanto su adhesión intercelular como con la membrana basal. Además, se produce una regulación positiva en la matriz extracelular, favoreciendo la disgregación de proteínas de adhesión en la membrana basal, mediante metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) como las

MMP 14, 2 y 9. Es una etapa clave en el desarrollo de las lesiones neoplásicas, ya que es en esta fase donde se desarrolla el mayor potencial migratorio y de invasividad del tumor (6). Si bien se ha determinado la importancia de esta etapa, aún falta establecer el tiempo necesario para que ocurra este evento en el desarrollo del tumor. Las células tumorales comienzan su migración a sitios locales en primera instancia para luego diseminarse a otros lugares del organismo, siendo fase la más determinante para el pronóstico del CECCO.

d) Sobrevivencia a la circulación

En esta etapa las células neoplásicas evaden la respuesta del sistema inmune en el torrente sanguíneo, a través de procesos como la agregación de plaquetas alrededor de las células tumorales. Utilizando este recurso son capaces de eludir respuestas citotóxicas de células NK. Además, este agregado plaquetario actúa como un protector frente a las turbulencias sanguíneas producidas durante el trayecto al sitio secundario.

e) Extravasación

Una vez que la célula neoplásica sobrevive a la circulación, debe ser capaz de ingresar desde el lumen endotelial hacia el sitio secundario. Durante este proceso se producen alteraciones en la unión entre células endoteliales, inducidas por la célula tumoral, ya que esta incorpora receptores de adhesión, como las integrinas, que permiten el reconocimiento por parte de la célula endotelial y con esto la extravasación celular.

f) Transición mesénquima-epitelio y establecimiento del tumor secundario

Es el proceso final de migración tumoral, en el cual las células neoplásicas pierden su capacidad colonizadora, dada por las características mesenquimatosas adquiridas durante las primeras etapas de la invasión celular. De esta manera pueden establecer nuevamente sus características epiteliales en el sitio secundario, generando una adaptación celular que favorece el crecimiento del nuevo tejido tumoral a distancia. Se ha establecido que la molécula E-cadherina juega un rol fundamental en esta etapa al expresarse nuevamente en la célula neoplásica para permitir un primer acercamiento al microambiente tumoral que se comienza a establecer en el tumor secundario.

La importancia de determinar estas etapas radica en establecer estos procesos en un intervalo de tiempo, donde se puedan instaurar características de esta patología tanto a nivel biológico como clínico y con esto desarrollar estrategias eficaces de prevención y terapéuticas de esta patología.

## 5. DISCUSIÓN

De acuerdo a la revisión narrativa de la literatura realizada no es posible identificar hasta el momento existencia de reportes que establezcan relación entre procesos biológicos de progresión carcinogénica en eventos neoplásicos y el tiempo. Los estudios reportados son escasos tanto en Chile como a nivel mundial, si bien existe evidencia que relaciona las distintas fases del proceso de evolución de una neoplasia desde el punto de vista clínico con el tiempo en días calendario (7, 8); no existe evidencia hasta el momento que incluya además los procesos biológicos que están ocurriendo a nivel celular y molecular en dichas fases.

Desde el punto de vista clínico, una de las fases más complejas de poder identificar y abordar es la fase del paciente. La dificultad se debe a varios factores como la demora en consultar a un profesional de la salud, el escaso conocimiento de la existencia de neoplasias malignas bucales; pero un factor muy relevante es el reconocimiento por parte del paciente de alguna alteración en la cavidad oral. Es por esto que la primera señal de un trastorno potencialmente maligno es hacia donde se deben dirigir las estrategias de educación acerca de estas patologías, en lo cual lo de mayor importancia en estos casos es la prevención. Una vez realizados estos diagnósticos la terapia debe ser lo más oportuna posible para mejorar el pronóstico, especialmente en los pacientes que presentan estas alteraciones por un tiempo prolongado. Aun conociendo lo anterior, actualmente tanto las características clínicas como histopatológicas de estas lesiones no identifican de manera confiable el cambio epitelial de una manera oportuna (18).

Un factor importante a mencionar igualmente es acerca de las condiciones de los cirujanos dentistas que permitan pesquisar en una mayor población esta patología, teniendo en consideración el acceso actual de los pacientes a atenciones odontológicas. De acuerdo a lo anterior debe existir un apoyo tanto de médicos cirujanos como de otros profesionales del área de la salud en la pesquisa de esta patología. Es vital que estos profesionales también posean mejores competencias en relación al conocimiento de esta neoplasia, que permita una temprana identificación de estas lesiones.

Al respecto, existen múltiples barreras que dificultan el diagnóstico precoz del cáncer oral, entre ellas: el desconocimiento de los signos, síntomas y factores de riesgo (19). De las barreras que presenta la fase del profesional y la del sistema se encuentran la ausencia de prevención y detección temprana por parte de los servicios y profesionales de la salud (19), la escasa alfabetización en salud, dificultad de acceso a la atención y comunicación deficiente entre pacientes y sus proveedores médicos (20).

Desde el punto de vista biológico, existen etapas establecidas respecto al desarrollo de cáncer en general, pero lograr establecer los intervalos de tiempo desde los primeros indicios de un desorden potencialmente maligno hasta el diagnóstico definitivo y su relación con los procesos moleculares aún no se determina con claridad.

Existen investigaciones actualmente asociadas al estudio del genoma de las células con desordenes potencialmente malignos, donde lo que se busca establecer es el momento en el cual se produce este cambio hacia a la malignidad, con el fin de determinar marcadores biológicos que ayuden a establecer el riesgo de los pacientes (21).

En relación a las formas de estudio de tejidos tumorales propiamente tal, se establece que una de las mejores alternativas es la de adquirir muestras de un tumor de distintos sitios y en tiempos diferentes. Al realizar el procediendo de esta manera se establece un mejor conocimiento del desarrollo y evolución del tumor en el tiempo, ya que gracias a esto se puede comparar el genoma del cáncer y su progresión neoplásica (21). El uso de esta tecnología genómica aún está en desarrollo, aún así es una alternativa importante, ya que se podrían establecer tiempos específicos en los procesos mutagénicos gracias a estos biomarcadores, sobre todo en procesos biológicos tan claves como la transición epitelio mesénquima.

Debido a que los procesos biológicos del CECCO son dinámicos y están en constante desarrollo, es de vital importancia pesquisar y tratar rápidamente esta patología desde sus primeros signos y síntomas.

De esta manera el diagnóstico precoz se constituye en una de las principales herramientas a considerar en los factores que permitirían un mejoramiento de los índices de sobrevivencia.

## 6. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. 2019;144(8):1941-53. doi: 10.1002/ijc.31937.
2. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11884-94.
3. Bórquez M P, Capdeville FF, Cárcamo P M, Madrid M A, Veloso O M. Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral: Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer. *Revista chilena de cirugía*. 2011;63:351-5. doi:10.4067/S0718-40262011000400003.
4. Maraboli-Contreras S, Adorno-Farias D, Maturana-Ramirez A, Rojas-Alcayaga G, Fuentes-Alburquenque M, Espinoza-Santander I. Sobrevida de carcinoma oral de células escamosas: reporte de la Universidad de Chile. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2018;11:147-51. doi:0.4067/S0719-01072018000300147.
5. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(5):401-21. doi: 10.3322/caac.21293.
6. Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. 2019;18(1):63. doi: 10.1186/s12943-019-0983-5.
7. Lyhne NM, Christensen A, Alanin MC, Bruun MT, Jung TH, Bruhn MA, et al. Waiting times for diagnosis and treatment of head and neck cancer in Denmark in 2010 compared to 1992 and 2002. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1627-33. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.034.

8. Stefanuto P, Doucet JC, Robertson C. Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):424-9. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.407.
9. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
11. DeBerardinis RJ. Tumor Microenvironment, Metabolism, and Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2020;382(9):869-71. doi: 10.1056/NEJMcibr1914890.
12. Chen SMY, Krinsky AL, Woolaver RA, Wang X, Chen Z, Wang JH. Tumor immune microenvironment in head and neck cancers. 2020;59(7):766-74. doi: 10.1002/mc.23162.
13. Fujiwara RJ, Judson BL, Yarbrough WG, Husain Z, Mehra S. Treatment delays in oral cavity squamous cell carcinoma and association with survival. *Head Neck.* 2017;39(4):639-46. doi: 10.1002/hed.24608.
14. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, van den Broek GB, van den Hoogen FJA, Marres HAM, et al. Impact of Time to Diagnosis and Treatment in Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;162(4):446-57. doi: 10.1177/0194599820906387.
15. Thomson PJ. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention-proliferation, position, progression and prediction. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(9):803-7. doi: 10.1111/jop.12733.
16. Gigliotti J, Madathil S, Makhoul N. Delays in oral cavity cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(9):1131-7. doi: 10.1016/j.ijom.2019.02.015.

17. van der Waal I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; some considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(1):e33-7. doi: 10.4317/medoral.18486.
18. Jett JH. How long does it take a cell to divide? *Cytometry A*. 2015;87(5):383-4. doi: 10.1002/cyto.a.22665.
19. Logan H, Guo Y, Dodd VJ, Muller K, Riley J, 3rd. The burden of chronic diseases in a rural North Florida sample. *BMC Public Health*. 2013;13:906. doi: 10.1186/1471-2458-13-906.
20. Riley JL, 3rd, Dodd VJ, Muller KE, Guo Y, Logan HL. Psychosocial factors associated with mouth and throat cancer examinations in rural Florida. *Am J Public Health*. 2012;102(2):e7-14. doi: 10.2105/ajph.2011.300504.
21. Jolly C, Van Loo P. Timing somatic events in the evolution of cancer. 2018;19(1):95. doi: 10.1186/s13059-018-1476-3.