

Tratamiento de las lesiones precancerosas de la mucosa oral

González Moles MA*, Ruiz Ávila I**, González Moles S***, Caballero R****, Rodríguez A*

RESUMEN

El presente artículo revisa las diferentes actitudes terapéuticas que pueden seguirse ante una lesión precancerosa de la cavidad oral. Se destaca la importancia de la realización de una biopsia y los criterios que deben utilizarse para la elección del lugar(s) de la toma de la muestra. Se revisan las posibles actitudes a seguir dependiendo del informe histopatológico de la lesión. Así mismo se hace especial referencia al tratamiento no quirúrgico de estas lesiones.

Palabras Clave: Lesiones precancerosas, tratamiento.

SUMMARY

Present paper summarize the different methods for the treatment of oral precancerous lesions. It is noted the importance of the biopsia and the election of the site(s) to take the specimen. Special reference is made to the non surgical treatment of oral precancerous lesions.

Key Words: Precancerous lesions, treatment.

Aceptado para publicación: Diciembre 1997.

* Profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

** Especialista en Anatomía Patológica. Hospital General de Jaén.

*** Médico Odontólogo. Colaborador del Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

**** Catedrático de Medicina Oral. Universidad de Barcelona.

González Moles MA, Ruiz Ávila I, González Moles S, Caballero R, Rodríguez Archilla A. Tratamiento de las lesiones precancerosas de la mucosa oral. *Av Odontostomatol* 1998; 14: 583-8.

Entre las lesiones precancerosas de la mucosa oral se encuentran la leucoplasia, la eritroplasia, la queilitis actínica, el lupus eritematoso y el liquen plano (1). Las evidencias que demuestran que la leucoplasia oral es una lesión precancerosa provienen de estudios observacionales que han puesto de manifiesto que un conside-

rable número de carcinomas orales se asocian a áreas de leucoplasia, que algunas leucoplasias muestran hechos histológicos similares a los que aparecen en epitelios no tumorales adyacentes a un cáncer oral (displasia epitelial) y, por último y sobre todo, que algunas leucoplasias en las que se ha seguido su evolución clínica desarrollan

con el tiempo un carcinoma epidermoide (2). A pesar de que la aparición de una leucoplasia implica un incremento del riesgo de desarrollo de cáncer oral, no todas las lesiones presentan la misma tendencia a experimentar un proceso de transformación maligna (3).

Las lesiones localizadas en el suelo de la boca, surco vestibular inferior y zona retromolar presenta un mayor riesgo de transformación maligna (fig. 1)(4). Las leucoplasias no homogéneas, especialmente aquellas que asocian áreas rojas en la lesión, constituyen situaciones clínicas de alto riesgo, al igual que las leucoplasias nodulares retrocomisurales (5)(fig. 2). No obstante, el factor que más condiciona la tendencia transformante de una leucoplasia es la presencia de displasia epitelial en el estudio histopatológico de la lesión, entendida ésta como una alteración en la maduración del epitelio (fig. 3)(6).

Con algunos matices, estos parámetros clínicos e histopatológicos que incrementan la tendencia transformante de la leucoplasia oral, actúan en igual sentido en el resto de las lesiones precancerosas, siendo la presencia de displasia epitelial el que más influencia ejerce (7). Por este motivo resulta imprescindible realizar una biopsia en toda lesión precancerosa de la mucosa oral seleccionando aquella(s) zona(s) que por su localización o aspecto clínico sean más sugerentes de malignidad (8).

Los procedimientos imprescindibles ante una lesión precancerosa de cavidad oral incluyen la toma de una fotografía clínica de buena calidad que permita el control objetivo de la evolución de la lesión y la defensa del profesional ante demandas judiciales (5). También es inexcusable el control de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del precáncer y cáncer oral (9). En este sentido, es esencial cuantificar la cantidad y el tipo de tabaco consumido, así como la antigüedad del hábito. Los pacientes han de recibir información sobre los efectos deletéreos del calor y de los agentes carcinógenos del tabaco sobre la mucosa oral. Bolt y cols (10) demostraron en 1988 una disminución del riesgo de cáncer en un estudio de seguimiento de pacientes que habían abandonado el consumo de tabaco. Hoy sabemos que el 60 % de las leucoplasias orales desaparecen en el plazo de un año tras la supresión del hábito de fumar (11). Sin embargo, es conocida la dificultad de algunos pacientes para deshacerse y en ocasiones es necesario recurrir a técnicas coadyuvantes como la hipnoterapia o la aplicación tópica de derivados del tabaco (5).

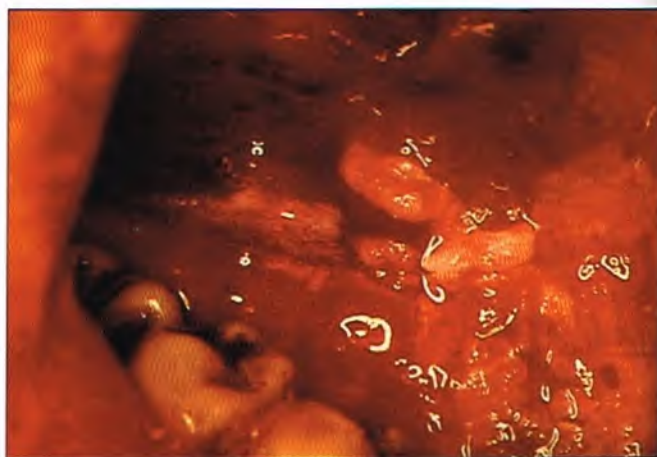


Fig. 1.- La localización de las lesiones precancerosas en el suelo de la boca es uno de los factores que incrementa el riesgo de transformación maligna.



Fig. 2.- Las leucoplasias no homogéneas presentan un mayor riesgo de desarrollo de un cáncer oral.

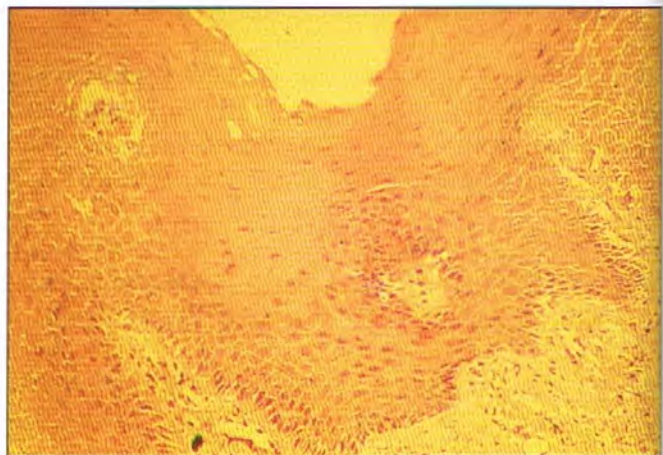


Fig. 3.- La presencia de displasia epitelial en el estudio histopatológico incrementa notablemente el riesgo de desarrollo de cáncer en una lesión precancerosa.

De igual forma se debe proceder con el consumo de alcohol. Muchos pacientes beben grandes cantidades de alcohol como parte de una rutina social sin que tengan una noción clara de la anormalidad de su hábito. El efecto nocivo del alcohol no se limita en estos casos exclusivamente a la mucosa oral, por lo que en todo paciente bebedor con una lesión precancerosa debe realizarse un estudio de la función hepática que habrá de incluir determinación de transaminasas, gamma-glutamiltanspeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. La detección de cualquier anomalía obliga a suprimir o restringir drásticamente el consumo de alcohol (5). La notable capacidad del alcohol para producir adicción puede en muchos casos hacer necesario el apoyo psicológico a estos pacientes.

Se deben practicar analíticas encaminadas a detectar anemia, deficiencia de hierro, de folatos y de vitamina A y B. La aparición de alguna de estas alteraciones requiere su corrección, aunque debe destacarse que un déficit nutricional refleja un aporte inadecuado, un fallo en la absorción o un exceso de pérdida o utilización. Por tal motivo, antes de la terapia de remplazamiento, es aconsejable solicitar la opinión de un especialista, sobre todo en los pacientes de edad avanzada en los que los niveles bajos de sideremia u otras carencias nutricionales pueden indicar neoplasia oculta u otras enfermedades gastrointestinales importantes.

Los procedimientos mencionados hasta el momento son comunes para todos los pacientes con lesiones precancerosas. El tratamiento individualizado para cada paciente dependerá del resultado del estudio histopatológico de la lesión.

Cuando el análisis histopatológico confirma ausencia de displasia, displasia leve o displasia moderada, algunos autores (9) recomiendan revisar al paciente cada 3 o 6 meses para controlar la aparición de modificaciones clínicas de la lesión que requieran una nueva biopsia (engrosamiento, vascularización anómala, enrojecimiento, ulceración, crecimiento) y en cualquier caso, ésta deberá repetirse en periodos no superiores a los tres años con independencia de la existencia de cambios clínicos (9). Este procedimiento, denominado no intervencionista, está especialmente indicado en pacientes médicamente comprometidos con displasia leve o moderada en los que la intervención quirúrgica extensa puede estar contraindicada. El principal problema que plantea

reside en la posible pérdida de confianza del paciente que en muchas ocasiones desarrolla la sensación subjetiva de que nada de utilidad se está haciendo y con frecuencia demanda un tratamiento más activo.

La actitud intervencionista, en la que se actúa activamente sobre las displasias severas y según algunos autores (12) debe también ser aplicada a displasias leves y moderadas, es la preferencia personal del autor del presente artículo, aunque no hay evidencias científicas que demuestren que este procedimiento es más eficaz que la actitud no intervencionista en la detención de la progresión de una lesión precancerosa hacia un cáncer (9). Los métodos fundamentales de terapia activa son la extirpación quirúrgica, la terapia citotóxica tópica con bleomicina, la terapia sistémica con retinoides, la criocirugía y la laserterapia.

El tratamiento con bleomicina tópica de lesiones precancerosas ha sido de reciente utilización (13,14,15). Se mezcla una cantidad de 15 mg de bleomicina con dimetilsulfóxido en proporción 1:4, procediéndose a pincelar la lesión con pequeñas torundas de algodón empapadas en el fármaco una vez al día durante 10 días. En el transcurso del tratamiento el epitelio se descama y después de dos meses se evidencia una absoluta normalidad tanto clínica como histopatológica. La técnica es especialmente útil para el tratamiento de lesiones multifocales o localizadas en zonas complejas para la cirugía como el paladar blando o duro y el suelo de la boca. Entre los inconvenientes de este procedimiento destacan la falta de evaluación de resultados a largo plazo (16). En este sentido se ha comunicado el desarrollo de un carcinoma escamoso en un paciente en el lugar de aplicación de la bleomicina en el paladar duro, localización inusual para estos tumores (9), aunque debe señalarse que el paciente fue incapaz de modificar su conducta en relación al hábito de consumir tabaco. Otro inconveniente importante es el elevado coste económico del tratamiento.

La terapia con retinoides ha despertado un alto interés tras la síntesis de nuevas drogas de alta potencia. Su indicación fundamental es el tratamiento de lesiones precancerosas muy extensas. Algunos estudios han demostrado una regresión completa de la lesión en el 57% de los pacientes tratados con 200.000 UI/semana/6 meses de vitamina A (17). No obstante, se debe señalar que respondieron mejor las leucoplasias homogéneas y

las de pequeño tamaño, precisamente los tipos de lesión que presentan menor riesgo de evolucionar hacia un carcinoma. Hong y cols (18) han demostrado la regresión completa de las lesiones en el 8 % de los pacientes tratados con ácido 13-cis-retinoico (1-2 mg/kg/3 meses), proporción notablemente inferior a la observada con el tratamiento con vitamina A.

Los retinoides ejercen muchos de sus efectos modulando la expresión genética (19). Los efectos de los retinoides sobre la expresión genética dependen de dos tipos de receptores nucleares para los retinoides, los denominados receptores para el ácido retinoico (subtipos alfa, beta y gamma) y los receptores retinoides X, pertenecientes ambos a la superfamilia de los receptores de las hormonas esteroideas (20). Estos receptores forman heterodímeros con secuencias específicas del ADN denominadas "elemento de respuesta del ácido retinoico", que promueve la transcripción de determinados genes, entre los que destaca el gen del receptor beta del ácido retinoico (21).

Se ha comprobado una asociación entre la deficiencia de vitamina A y el desarrollo de cáncer, lo que sugiere que los caminos patogénicos dependientes de señales de retinoides podrían jugar un papel importante en la supresión de la carcinogénesis. Quizá algunos cambios en la expresión de receptores nucleares específicos de retinoides puedan influir en el proceso de transformación maligna. Se ha documentado una pérdida selectiva de la expresión del RNAm del receptor beta del ácido retinoico (RBR) en el 60 % de lesiones orales premalignas, mientras que éste se detectó en el 100 % de los controles (21). Este hallazgo fue concordante con los datos *in vitro* (22,23) y con los obtenidos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (24), lo que sugiere que la pérdida de la expresión del RNAm del RBR es un evento precoz en la carcinogénesis oral. El mecanismo que subyace en la pérdida de la expresión del citado RNAm en las lesiones orales premalignas no está por el momento aclarado. Posiblemente no ocurre ningún cambio en el gen que regula la expresión del RNAm del RBR puesto que en líneas celulares de pacientes con cáncer de cabeza y cuello no aparece ninguna delección o reordenamiento en el gen correspondiente (23).

La expresión del RNAm puede depender del nivel intracelular de retinoides. En experimentación animal se ha

demostrado que la expresión del RNAm del RBR está selectivamente reducida en algunos órganos durante la deficiencia de vitamina A y se aumenta aportando ácido retinoico (25,26). En el momento actual en la población occidental es poco probable una deficiencia de vitamina A, aunque no se puede excluir la posibilidad de que específicamente el tejido premaligno sea deficiente en vitamina A debido a una reducción de la captación o a un incremento desmesurado del catabolismo intracelular del ácido retinoico (21).

Otras causas posibles de reducción de la expresión del RNAm del RBR incluyen la sobreexpresión del RNAm del receptor gamma del ácido retinoico, que puede antagonizar la transcripción del elemento de respuesta del ácido retinoico para el gen del receptor beta del ácido retinoico (25,27).

Por todo lo dicho parece probable que una alteración en la expresión del RNAm del RBR juegue algún papel en la transformación maligna. Debe señalarse además que el ácido retinoico puede inducir la expresión del RNAm del RBR en algunas células humanas normales (queratinocitos, células epiteliales traqueobronquiales) (28) y en células HeLa no tumorales, aunque no en la contraparte maligna de estas células (29), lo que sugiere que las células tumorales presentan una respuesta aberrante al ácido retinoico.

Una observación interesante es la demostración de una asociación significativa entre el incremento de la expresión del RNAm del RBR y la respuesta clínica satisfactoria de las lesiones premalignas orales a la isotretinoína (21). Es posible que el receptor beta del ácido retinoico contribuya a la supresión del fenotipo premaligno y se encuentre causalmente ligado a la mejoría clínica observada en los ensayos quimiopreventivos con retinoides en lesiones orales precancerosas.

El principal inconveniente del tratamiento con retinoides en este tipo de lesiones es la frecuente aparición de efectos colaterales entre los que destacan la queratitidis exfoliativa, el eritema facial, la conjuntivitis, el aumento de los triglicéridos y el daño hepático, lo que en ocasiones obliga a la supresión del tratamiento (30).

Recientemente se ha introducido el alfatocoferol (vitamina E) para el tratamiento de las leucoplasias, incluso

con displasia epitelial. Las dosis utilizadas son de 400 U/2 veces al día durante 24 semanas. La tolerancia fue excelente, aunque la respuesta clínica solo fue favorable en el 46 % de los casos (5).

Por último, en cuanto a la extirpación de la lesión, algunos autores recomiendan la utilización de laser CO2 ante lesiones muy extensas, mientras que la extirpación quirúrgica convencional la reservan para lesiones de menor tamaño (12).

CORRESPONDENCIA

Miguel Ángel González Moles
Facultad de Odontología
Departamento de Estomatología
Universidad de Granada
Campus Universitario de Cartuja
18071 Granada España

BIBLIOGRAFÍA

1. Scully C. Precancerous lesions of the oral mucosa. En Symposium of Oral Medicina, Londres, 26-28 Noviembre 1993.
2. Seight PM, Morgan PR. The natural history and pathology of the oral cancer and precancer. Community Dental Health 1993; 10: 31-41.
3. Van der wall I, Bánóczy J, Axell T y cols. Diagnostic and therapeutics problems of oral precancerous lesions. Int J Oral Maxillofac Surg 1986; 15: 790-98.
4. Kramer IR, El Labban N, Lee KW. The clinical features and risk in malignant transformation in sublingual keratosis. Br Dent J 1978; 144: 171-80.
5. González-Moles MA. Lesiones precancerosas de la mucosa oral. RCOE 1997; 2: 599-617.
6. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. Cancer 1984; 53: 563-68.
7. Kramer IR. Basic histopathological features of oral premalignant lesions. En: Oral premalignancy. ed. IC McKenzie. 1980. pp 23-34. Iowa City: University of Iowa press.
8. Mincer HH, Coleman SA, Hopkins KP. Observations on the clinical characteristic of oral lesions showing histological epithelial dysplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; 33: 389-99.
9. Lamey PJ. Management options in potentially malignant oral epithelial lesions. Community Dental Health 1993; 10: 53-62.
10. Bolt W, McLaughli JK, Wynn DM y cols. Smoking and drinking in relatio to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988; 48: 3282-87.
11. Pindborg JJ. Oral cancer and precancer. John Wright. Denmark. 1988
12. Bagán Sebastian JV. Lesiones y estados precancerosos de la mucosa oral. E. Bagan Sebastian JV Medicina Oral. Masson. Barcelona. 1995.
13. Hammershey N, Ferguson MM, Rennie JS. Topical bleomycin in the treatment of oral leukoplakia: a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg 1985; 23: 251-58.
14. Malstrom M, Hietanen J, Sane J, Sysma lainen M. Topical treatment of oral leukoplakia with bleomycin. Br J Oral Maxillofac Surg 1988; 26 491-498.
15. Wong F, Epstein J, Millner A. Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin. A pilot study. Cancer 1989; 64:361-65.
16. Tashiro H, Ozeki S, Higuchi Y, Okamoto M. Late recurrence of oral cancer after combined treatment with bleomycin and radiotherapy. Cancer 1988; 61: 2418-22.
17. Sitch HF, Rosin MP, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Krishnan Nair M. Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betel quid chewers treated with beta carotene plus vitamin A. Int J Cancer 1988; 42: 195-99.
18. Hong WK, Endocott J, Ttri LM y col. 13-cis-retinoid acid in the treatment of oral leukoplakia. N Engl J

- Med 1986; 315: 1501-1505.
19. Gudas LJ. Retinoids, retinoid-responsive genes, cell differentiation and cancer. *Cell Growth Differ* 1992; 3: 655-62.
20. Mangelsdorf DJ, Umesono K, Evans RM. The retinoid receptors. En Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS the retinoid: biology, chemistry and medicine. Raven press. New York. 1994.
21. Reuben L, Xiao Chun X, Scott M y col. Suppression of retinoic acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1405-10.
22. Crowe DL, Hu L, Gudas LJ, Rheinwald JG. Variable expression of the retinoic acid receptor (RAR beta) mRNA in human oral and epidermal keratinocytes: relation to keratin 19 expression and keratinization potential. *Differentiation* 1991; 48: 199-208.
23. Hu L, Crowe DL, Rheinwald JG, Chambon P, Gudas J. Abnormal expression of retinoic acid receptors and keratin 19 by human and epidermal squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1991; 51: 3972-81.
24. Xu X, Ro JY, Lee JS, Shin DM, Hong WK, Lotan R. Differential expression of nuclear retinoid receptors in normal premalignant and malignant head and neck tissues. *Cancer Res* 1994; 54: 3580-87.
25. Verma AK, Shoemaker A, Simsiman R, Denning M, Zachman RD. Expression of retinoic acid nuclear receptors and tissue transglutaminase is altered in various tissues of rats fed a vitamin A-deficient diet. *J Nutr* 1992; 122: 2144-52.
26. Kato S, Mano HM, Kumazawa T, Yoshizawa Y, Kojima R, Masushige S. Effect of retinoid status on alpha, beta and gamma retinoic acid receptor mRNA levels in various rat tissues. *Biochem J* 1992; 286: 755-60.
27. Miquel C, Clusel C, Semat A, Gerst C, Darmon M. Retinoic acid receptor isoform RAR gamma: an antagonist of transactivation of RAR beta RARE in epithelial cell lines and normal human keratinocytes. *Mol Biol Rep* 1992; 17: 35-45.
28. Geradts J, Chen J, Russel EK, Yankaskas JR, Nieves L, Minna JD. Human lung cancer cell lines exhibit resistance to retinoic acid treatment. *Cell Growth Differ* 1993; 4: 799-809.
29. Bartsch D, Boye B, Baust C, Zur hausen H, Schwarz E. Retinoic acid mediated repression of human papillomavirus 18 transcription an different ligand regulation of the retinoic beta receptor gene in non-tumorigenic and tumorigenic HeLa Hybrid cells. *EMBO J* 1992; 11: 228-91.
30. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C y col. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncology* 1997; 33: 231-36.