

Actualización médica en cáncer: Oncología molecular del cáncer de cabeza y cuello

Medical update on cancer: Head and neck cancer molecular oncology

Amelio Suh*

Departamento de Farmacognosia,
Laboratorio de Biotecnología
Farmacéutica, Universidad de Gante,
Gante, Bélgica

Fecha de recibido: 28-Oct-2022, Manuscript No. IPADM-22-13266; **Fecha del Editor asignado:** 31-Oct-2022, PreQC No. IPADM-22-13266(PQ); **Fecha de Revisados:** 14-Nov-2021, QC No. IPADM-22-13266; **Fecha de Revisado:** 17-Nov-2022, Manuscript No. IPADM-22-13266(R); **Fecha de Publicación:** 24-Nov-2022, DOI: 10.36648/1698-9465.22.18.1568

***Correspondencia:**
Amelio Suh

✉ amelio.suh@ugent.be

Introducción

Una amplia gama de tumores, que suelen ser de naturaleza biológicamente agresiva, constituyen las neoplasias malignas de cabeza y cuello. Estos tumores aún son difíciles de curar y los efectos secundarios de la terapia pueden ser graves y duraderos. Hay pocas opciones terapéuticas viables para las personas que no pueden curarse con cirugía o radioterapia. Para mejorar la atención, reducir la toxicidad del tratamiento y permitir la selección de pacientes que probablemente se beneficiarán de las terapias no selectivas y dirigidas, se necesitan con urgencia medicamentos dirigidos y biomarcadores predictivos. Esta actualización clínica cubre los nuevos medicamentos que ahora se están desarrollando y probando en entornos clínicos para brindar a los lectores una idea del estado del conocimiento sobre la etiología molecular de la enfermedad [1].

La cavidad oral, la nasofaringe, la orofaringe, la hipofaringe, la laringe, los senos paranasales, la cavidad nasal y las glándulas salivales se encuentran entre los subsitios del cáncer de cabeza y cuello, que representa aproximadamente el 4 % de todos los tumores malignos en todo el mundo y el 5 % de las tasas de mortalidad de todos los cánceres. Las células epiteliales que recubren las superficies mucosas de la cabeza y el cuello son la fuente de más del 90 % de los carcinomas de células escamosas, incluido el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC). Actualmente, las decisiones sobre el cuidado de un cáncer específico generalmente se toman en un entorno multidisciplinario, con la orientación del subtipo histológico, el subsitio, los datos de estadificación, el estado físico del paciente, la deglución inicial y la función de las vías respiratorias. Según el sitio principal del tumor, las opciones de tratamiento para las personas que tienen la enfermedad en etapa temprana, que afecta a alrededor de un tercio de los pacientes, incluyen cirugía o radioterapia, con tasas de curación de entre el 70 y el 90 por ciento [2]. Sin embargo, la mayoría de las personas llegan con una etapa localmente avanzada de la enfermedad. En este caso, el tratamiento

radical requiere una terapia multimodal, comenzando con la cirugía y seguida frecuentemente de radioterapia postoperatoria, quimioradioterapia o radioterapia primaria que preserva el órgano, con o sin quimioterapia y con mínimo impacto estético.

Estas terapias son rigurosas y están relacionadas con efectos secundarios a largo plazo, como pérdida auditiva neurosensorial, xerostomía de por vida y función de deglución alterada, así como síntomas de toxicidad aguda grave como mucositis, dermatitis y disfagia. Con pocas alternativas para la cirugía de rescate o la irradiación, hasta el 50% de los pacientes con tumores tempranos recurren a menudo dentro de los primeros dos años después del tratamiento, a pesar de los avances recientes en los procedimientos y técnicas quirúrgicas y de radioterapia. Más allá del estado del VPH, no se ha establecido una caracterización molecular validada de la enfermedad. La investigación preliminar, basada en los rasgos biológicos de los perfiles de expresión génica en cada subtipo, sugiere que puede haber numerosas clases moleculares distintas de HNSCC [3,4]. 9 Gracias a los avances genéticos y moleculares se han identificado nuevos genes y vías relacionados con la génesis y evolución del HNSCC, lo que abre la posibilidad de investigar posibles dianas de tratamiento. Con el fin de personalizar en última instancia el tratamiento para cada paciente, la investigación del HNSCC ha cambiado para concentrarse en la identificación de biomarcadores para el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento, junto con el desarrollo de medicamentos específicos.

Pequeños virus de ADN desnudo con dos hebras, son los VPH. Los genes tempranos (E1-7) y los genes estructurales tardíos están codificados por el ADN (L1, L2). E1, E2 y E5-7 codifican proteínas reguladoras y necesidades esenciales, respectivamente. Se han identificado diferentes genotipos de VPH humanos y, en función de su propensión a provocar una transformación maligna, los VPH de las mucosas se pueden dividir en grupos de alto y bajo riesgo. Los tipos de VPH 16, 18, 31 y 33 se encuentran entre los de alto riesgo, y el VPH tipo 16 es responsable de más del 90 % de los

casos de HNSCC. Los VPH infectan las células del tejido epitelial después de ingresar al huésped a través de llagas o abrasiones en la mucosa, donde emplean la maquinaria de replicación del ADN de la célula huésped para replicar el virus. El aumento considerable en la incidencia de cáncer orofaríngeo en las naciones occidentales ahora puede atribuirse a la infección por VPH como agente etiológico. Estas neoplasias malignas constituyen un subgrupo único que se distingue por características bioquímicas y clínicas únicas y mejores pronósticos. Los pacientes de OPSCC generalmente se identifican como hombres blancos, son en promedio 5 años más jóvenes que los pacientes con VPH negativo, tienen un mayor nivel socioeconómico y es menos probable que fumen o consuman alcohol. Un gran número de parejas sexuales, especialmente las parejas orales, la edad temprana en el primer contacto sexual, los anticuerpos contra la proteína de la cápside viral HPV16 y la oncoproteína E6, y el comportamiento sexual son factores de riesgo para HNSCC HPV-positivo.

En HNSCC, la hipoxia tumoral es típica y está relacionada con la resistencia al tratamiento y la disminución de la supervivencia. La proteína de Von Hippel-Lindau degrada rápidamente las proteínas inducibles por hipoxia HIF1 y HIF2 en normoxia (VHL). Los HIF que se heterodimerizan con HIF2 producido constitutivamente y van al núcleo como resultado de la hipoxia se estabilizan. Los genes del factor de crecimiento del tejido conjuntivo (VEGF), la anhidrasa carbónica (CA9) y el transportador de glucosa (GLUT1) aumentan en condiciones hipóxicas. El EGFR es activado por HIF2-, y la señalización de mTOR contribuye a la activación de HIF. Además de causar inestabilidad genética en las células tumorales, la hipoxia también puede favorecer componentes celulares con un fenotipo más amenazante, tasas apoptóticas más bajas y un mayor potencial metastásico. Dado que el oxígeno calma el daño de los radicales libres creado por la radiación ionizante, que conduce al daño del ADN y la muerte celular, el oxígeno es necesario para el daño celular inducido por la radiación. Los tumores crean sustancias antigénicas para aumentar su nutrición y suministro de oxígeno, lo que favorece el crecimiento de las células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos. El inductor más potente de la angiogénesis es el VEGF, y las muestras tumorales con expresión inmunohistoquímica tienen una mayor probabilidad de morir [5].

Las células normales producen energía en forma de ATP a través de la glucólisis o incluso del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). En la glucólisis, cada molécula de glucosa se convierte en piruvato en el citosol para generar dos ATP. La piruvato deshidrogenasa (PDH) en las mitocondrias cataliza el ciclo TCA, que utiliza el piruvato de la glucólisis para crear acetil-CoA. La fosforilación oxidativa, que consume oxígeno y produce ATP por glucosa, se utiliza para metabolizar la acetil-CoA. El piruvato se convierte en lactato por la lactato deshidrogenasa en el citosol en condiciones anaeróbicas en lugar de usarse en el ciclo TCA (LDH).

Una colección de tumores muy diversos conforman HNSCC. En un futuro cercano, su atención probablemente evolucionará desde tratarlos como una sola enfermedad hasta personalizar la terapia según las características del paciente y del tumor. El plan de tratamiento individual deberá tener en cuenta la identificación de ciertas anomalías genéticas, epigenéticas y metabólicas además de los métodos más establecidos de diagnóstico, estadificación y pronóstico. Podría dar acceso al médico a una amplia gama de herramientas de diagnóstico, pronóstico y predicción. Aunque la falta de mutaciones impulsoras en HNSCC y la pérdida frecuente de supresores de tumores plantean un obstáculo farmacológico, el mejor conocimiento de biología molecular provocado por los avances en tecnologías de alto rendimiento presagia la llegada de un tratamiento personalizado.

Referencias

1. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014; 370:1532-40.
2. Sabatine Marc. Gastroenterología. Medicina de Bolsillo. 6 Edn. Barcelona (España): WOLTERS KLUWER. 2019.
3. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet* 2012; 379:2466-76.
4. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of escherichia coli o157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000 342:1930-6.
5. Pavan Bhat. Diarrea. Manual Washington de terapéutica médica 35 Edn. Barcelona (España): Wolters Kluwer. 2017.