

Gradu Amaierako Lana  
Odontologia Gradua

## Hortzoi kartzinomaren alderdi diferentzialak

Egilea:  
Iñigo Sanz Izaguirre  
Zuzendaria:  
Jose Manuel Aguirre Urizar

© 2020, Iñigo Sanz Izaguirre

Leioa, 2020ko maiatzaren 25a

**SARRERA:** Ezkata zelulen aho kartzinoma (EZAK) aho-barrunbean prebalentzia handiena duen minbizia da (%95). EZAK gizonetan ohikoagoa da, eta bere arrisurfaktoreak tabakoa, alkohola, giza papilomabirusa eta minbizi aurreko lesioak dira. EZAKren biziraupen-tasa, orohar, %50ekoa da, baina hortzoi-kartzinomarena, zehazki, %60koa. Azken urteotan, ikerketa askok balore pronostikoa duten EZAKren biomarkatzaileak ikertu dituzte (Ciclina D1, p53, p21, BRAF, KRAS, MMP, CD44, etab.), bere mekanismo etiopatogenikoa hobeto ezagutzeko asmoz.

**HELBURUA:** Hortzoiko EZAK beste ahoko kartzinomengandik bereiztuko eta bere pronostiko ona azalduko duen alterazio molekularren profil espezifikorik badagoen ezagutzea.

**MATERIAL ETA METODOAK:** Bilaketa bibliografiko sistematikoa PubMed, Scopus eta Web of Science/ Knowledge datu-baseetan, *gingiva, gum, "oral cancer", "oral squamous cell carcinoma"*, eta "*oral carcinoma*" hitz-gakoekin. PICO galdera honekin: hortzoiko EZAK duten pazienteak (Biztanleria), markatzaile biomolekularren presentzia (Interbentzioa), aho-barrunbeko beste edozein eremutan aurkitzen diren EZAK (Konparaketa), hortzoiko kartzinomaren alderdi diferentzial biomolekularrak antzemateko (Efektua).

**EMAITZAK:** Hamasei artikulu hautatu ziren berrikuspenerako, eta hauek 305 hortzoiko kartzinoma ikertu zituzten, immunohistokimika edo PCR tekniken bitartez. Beste ahoko kokapenekin alderatuta, p53, p16 eta CD44ren adierazpena beheratuta izan zen; p21, MMP1, MMP12, TP eta OPRTre, aldiz, altuagoa. Ciclina D1, PIK3CA, BUBR1B eta Mad2ren emaitzak aldakorak izan ziren, beste kokapenen antzekoa; eta *BRAF*en adierazpena hortzoiko kartzinometan ikusi zen bakarrik.

**EZTABAIDA ETA ONDORIOAK:** Hortzoiko kartzinoma menopausia osteko emakume helduekin erlazionatu da, baita hortzoian agertzen diren minbizi aurreko lesioekin ere. Berrikusketa honetan landutako ikerketa gehienek hortzoiko ezkata zelulen kartzinomak entitate klinikopatologiko eta molekular zehatz bat izan dezakela iradokitzen dute, eta bere biomarkatzaileen profil molekularrak beste kokapenetako aho minbiziek duten pronostikoa baino hobea dela adierazten du.

## AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
2. MATERIAL ETA METODOAK.....	3
2.1. BILAKETA-ESTRATEGIA.....	3
2.2. BARNERATZE- ETA KANPORATZE-IRIZPIDEAK.....	3
2.3. ARTIKULU-AUKERAKETA.....	4
3. EMAITZAK.....	4
3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA.....	4
3.2. LANEN EZAUGARRIAK.....	6
3.2.1 Apoptosi eta supresio tumoraleko biomarkatzaileak.....	8
3.2.2 Ziklo zelularreko biomarkatzaileak.....	9
3.2.3 Atxikitze eta degradazio zelularren biomarkatzaileak.....	10
3.2.4 Beste biomarkatzaile batzuk.....	10
4. EZTABAIDA.....	10
5. ONDORIOAK.....	14
6. BIBLIOGRAFIA.....	14

## 1. SARRERA

Ezkata zelulen aho kartzinoma (EZAK) aho-barrunbean prebalentzia handiena duen minbizia da (% 95) eta urtero miloi erdi kasu baino gehiago diagnostikatzen dira munduan zehar<sup>1</sup>. EZAK aho mukosako kokapen ezberdinetan ager daiteke, mihian, aho-zoruan eta hortzoian nagusiki; eta gaur egun gizon-emakume kaltetuen erratioa 2:1 da. EZAK diagnostikatu ohi den batez besteko adina 60 urtekoa da<sup>2</sup>; hala ere, azken urteetan bai emakumeengan eta baita 50 urte baino gazteagoak diren pertsonengan kasuak esanguratsuki areagotzen ari dira<sup>3</sup>.

EZAKren sorreran arrisku-faktore garrantzitsuenetarikoak tabako-kontsumoa, alkohol-ahorakina, gizaki papilomavirus infekzioa eta minbizi-aurreko lesioak dira besteak beste<sup>4</sup>. Koadro kliniko ohikoena mingarria ez den ultzera kronikoa da, eta, zoritxarrez, kasu horien % 10etan bigarren foku edo gongoil linfatiko metastasiko batekin diagnostikatzen da<sup>3,5</sup>.

EZAKren tratamenduari dagokionez, segurtasun-mugak barne hartzen dituen erauzketa kirurgikoa oinarritzko aukera da, eta, nahiz eta erradioterapia eta kimioterapia urteen poderioz hobetzen ari diren, gaixotasun honen pronostikoak txarra izaten jarraitzen du, datozen 10 urteetako pronostikoaren aurreikuspena % 50ekoa baino txikiagoa baita<sup>2</sup>. EZAKren biziraupen-tasa faktore anitzek zehazten dute, hala nola, tumorearen eboluzio-aldiak, tumorearen tamainak, egoera klinikoak eta gongoil linfatikoen presentziak; eta gainera, kokapenaren arabera aldakorra da, hortzoiko kartzinomaren biziraupen-tasa 5 urteetara % 60koa izanik<sup>3,6</sup>. Hortaz, aho kartzinomaren pronostikoa hobetzeko helburuarekin, diagnostiko goiztiarra egitea derrigorrezkoa da<sup>7</sup>.

Ahoko ezkata zelulen kartzinomen % 18 hortzoiko kartzinomari dagokio eta plaka zuri (leukoplasia), gorri (eritroplasia) edo zuri-gorri (eritroleukoplasia) asintomatiko baten moduan ager daiteke; baita ultzeratua dagoen tumore baten moduan ere<sup>8-10</sup> (**1. irudia**). Kontestu honetan, lesio gaiztoek gaixotasun peridontal koadroak simula ditzakete eta behin betiko diagnostikoaren atzerapenaren eragile izan<sup>11,12</sup>. Izan ere, zenbait artikuluk<sup>13-15</sup> hortzoi-kartzinomaren eta aho-barrunbeko beste kokapen

guztietako kartzinomen arteko desberdintasun klinikopatologiko eta molekularrak frogatu dituzte.

**1. irudia.** Masailezurreko gandor albeolarreko ezkata zelulen kartzinoma baten itxura klinikoa. Aguirre-Urizar JM *et al.* (2019).



Azken hamarkadetan, EZAKren ezaugarri molekularrak ikertzeko proiektu asko burutu izan dira, balore pronostikoa duten biomarkatzaileak topatzeko asmoz<sup>16-18</sup>. Biomarkatzaile molekular hauek azido neukleikoen (aldaketa genetiko eta epigenetikoak) edo proteinen (aldaketa pre edo postranskripzionalak) alterazioak adieraz ditzakete<sup>18</sup>. Ahoko kartzinoman ikertu diren markatzaile ohikoenak, batik bat, ziklo zelular eta ugalketa zelularrean inplikaturako molekulei (Ciclina D1, p53, p21, etab.), transkripzio-faktoreei (BRAF, KRAS, etab.) eta atxikitze zelular eta matrizearen degradazioan inplikaturako molekulei (MMP, CD44, etab.) erasaten dietenak dira<sup>17</sup>.

Beraz, berrikusketa sistematiko honen helburua da alterazio molekularren profil espezifikorik badagoen ezagutzea, hortzoiko ezkata zelulen kartzinoma (HEZK) beste ahoko kartzinometatik bereiztu eta pronostiko hobea azalduko duenik.

## **2. MATERIAL ETA METODOAK**

### **2.1. BILAKETA-ESTRATEGIA**

Berrikuspen honetan erabilitako metodologiaren diseinua PRISMA irizpideekin bat dator<sup>19</sup>. Bilaketa bibliografiko sistematizatu bat egiteko asmoz, *PICO* galdera hau planteatu zen: HEZK duten pazienteak (Biztanleria), markatzaile biomolekularren presentzia (Interbentzioa), aho-barrunbeko beste edozein eremutan aurkitzen diren EZAKekin alderatzen dira (Konparaketa), HEZKren alderdi diferentzial biomolekularrak antzemateko asmoz (Efektua).

PubMed-en (*US National Galery of Medicine*), Scopus-en eta *Web of Science/ Knowledge* datu-baseetan bilaketa bibliografiko-sistematikoa eta eskuzko-bilaketa burutu ziren. Bilaketaren estrategia jarraian aipatuko diren hitz-gakoen konbinaketa ezberdinetan oinarritu zen: *gingiva*, *gum*, "*oral cancer*", "*oral squamous cell carcinoma*", eta "*oral carcinoma*" (*gum AND "oral carcinoma"*; *gingiva AND "oral carcinoma"*; *gingiva AND "oral squamous cell carcinoma"*; *gingiva AND "oral cancer"*).

### **2.2. BARNERATZE- ETA KANPORATZE-IRIZPIDEAK**

Barneratze-irizpideak honako hauek izan ziren: 1) Ikerketak gizakiengan: behaketazkoak (kohorte eta kasu-kontrolak) edo deskribatzaileak (zeharkakoak eta kasu-seriea), 2) Hortzoian topatzen diren EZAKei buruz hitz egiten duten ikerketak, 3) Ingelesez edo gaztelaniaz argitaratutako lanak eta 4) 2019ko urrira arte argitaratutako lanak.

Iragazki-irizpideak, aldiz, honako hauek izan ziren: 1) Kasu-klinikoak, berrikusketak, autorearen iritziak, 2) Testua osotasunean eskuragarri ez duten lanak, 3) Hortzoi kartzinomari buruzko datu espezifikorik ez zuten artikulua eta 4) Animalia eta kultibo zelularretan egindako ikerketa esperimentalak.

### 2.3. ARTIKULU-AUKERAKETA

Berrikusle batek (I. S. I.) bilaketa bibliografikoa eta datu-erazketa egin zuen eta beste biek (I. L. IM. eta X. M. M) zalantzan zeuden artikulua barne hartzeko erabakian parte hartu zuten. Kasu eztabaidagarrietan beste autore baten esku hartzea (J. M. A. U.) beharrezkoa izan zen.

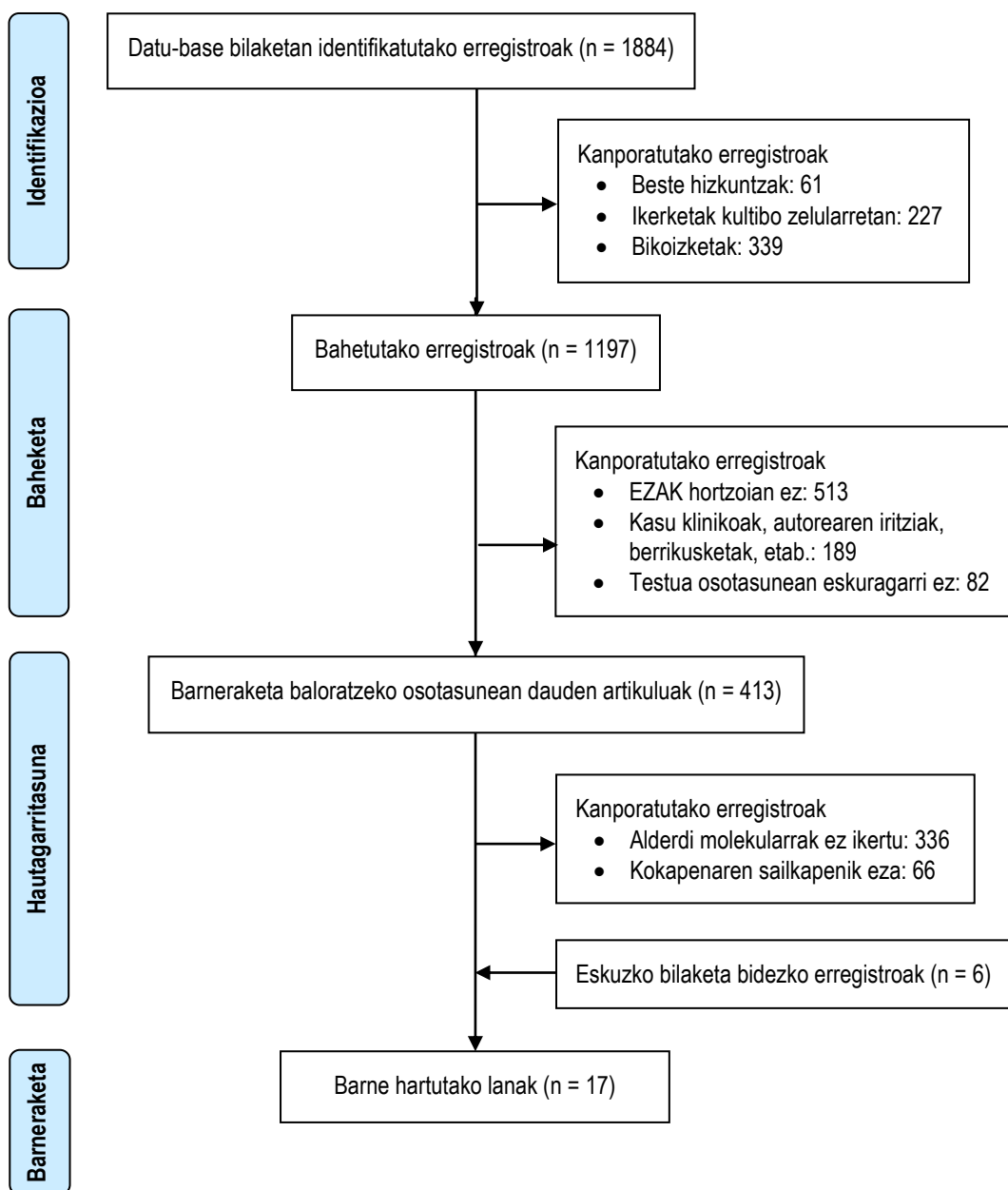
## 3. EMAITZAK

### 3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA

Hasiera batean 1884 erregistro identifikatu ziren eta horietatik 61 ingelesez edo gaztelaniaz idatzita ez egotearen, 227 *in vivo* eta *in vitro* ikerketak izatearren eta 399 bikoizketak izatearren baztertuak izan ziren. Murrizketaren osteko gainontzeko 1197 artikuluetatik, 513 HEZK ikertzen ez zutelako, 189 kasu kliniko bati buruzkoak zirelako, autorearen iritziak zirelako, berrikusketak zirelako, etab. eta 82 testua osotasunean eskuragarri ez zuten lanak zirelako baliogabetu ziren. Puntu horretan, berrikusketan barne hartzeko 413 lan baloratu ziren. 336 lanek ez zuten hortzoi kartzinomaren alderdi molekularrik ikertzen ordea; horregatik, kanporatuak izan ziren. Datu-bilketa egiterakoan, 66 artikuluk ez zuten kokapen bakoitzari zegokion biomarkatzaileen informaziorik zehazten. Horren guztiaren ondorioz, azkenik, datu-baseetan egindako bilaketaren bidez 11 artikulua hautatu ziren berrikuspenerako<sup>20-30</sup>, hasierako bilaketatik % 0,6 alegia. Ondoren, eskuzko bilaketaren bitartez, 6 artikulua gehiago batu ziren<sup>31-36</sup>.

Hautaketa prozesua **2. Irudian** agertzen da. Ikerketen ezaugarri nagusiak **1. Taulan** agertzen dira.

## 2. irudia. PRISMA fluxu-diagrama. Berrikusketa barne hartutako artikuluen aukeraketa-prozesua.





**1. taula. Ikerketen ezaugarri nagusiak.** Autoreak eta urtea, herrialdea, hortzoiko kartzinomadun pazienteak (zenbaki, genero eta adina) eta ikertutako markatzaile molekularrak

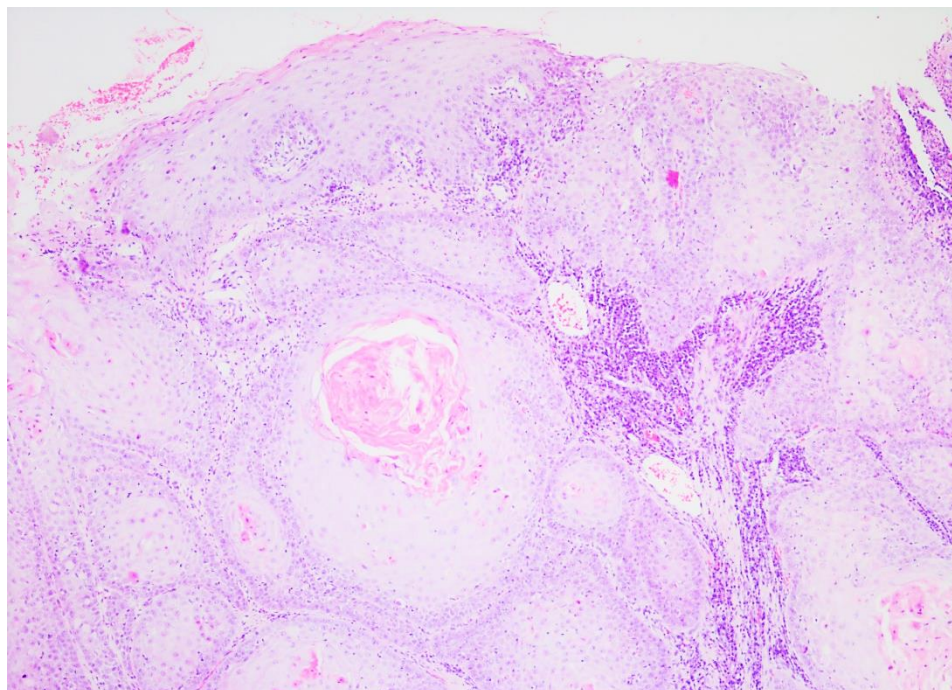
Autoreak eta urtea	Lurraldea	Paziente kopurua	Generoa (E/G)	Adina (urteak)	Biomarkatzaileak
Satoh <i>et al.</i> 1992	Japonia	17	6/11	-	ras p21
Akerval <i>et al.</i> 1997	Suedia	8	-	-	Ciclina D1
Cutilli <i>et al.</i> 1997	Italia	4	0/4	61,3	p53
Lam <i>et al.</i> 2000	Txina	10	-	-	Ciclina D1, p53
Neves <i>et al.</i> 2004	Brasil	9	-	-	Ciclina D1, p21
Kozaki <i>et al.</i> 2006	Tailandia	17	-	-	PIK3CA
Sá <i>et al.</i> 2006	Brasil	10	-	-	p53
Ogiuchi <i>et al.</i> 2008	Japonia	6	2/4	74,5	OPRT, TS, TP
Yen <i>et al.</i> 2009	Taiwan	32	-	-	MMP1, 10, 12
Bruckman <i>et al.</i> 2010	Estatu Batuak	18	12/6	82	BRAF, KRAS, PIK3CA
Kostakis <i>et al.</i> 2010	Grezia	35	16/19	64,29	PIK3CA
Krump <i>et al.</i> 2012	Txekiar errepublika	3	0/3	-	CD44, p63
Cutilli <i>et al.</i> 2013	Italia	7	-	-	p21, p53
Lingen <i>et al.</i> 2013	Estatu Batuak	77	-	-	HPV 6/7
Teixeira <i>et al.</i> 2015	Portugal	19	-	-	BubR1b, Mad2
Gatoo <i>et al.</i> 2018	India	1	-	-	Ciclina D1
Ni <i>et al.</i> 2019	Txina	32	-	-	p16

### 3.2. LANEN EZAUGARRIAK

Barne hartutako ikerketa gehienak Asian burutu ziren<sup>20,21,23,24,29,30,33</sup>, ez hainbeste Europan<sup>26-28,31,32,36</sup> eta topatutako gutxienekoak amerikarrak ziren<sup>22,25,33,35</sup>.

Guztira, 305 HEZK aztertu ziren. Horietatik % 58 hortzoi-txertatu edo hortzoi-librean (z=177), % 21 gandor albeolarrean (z=64) eta gainerako % 21 triangelu erretromolarrean kokatuta zeuden (z=64). Gizon-emakume erratioari jarraiki, 45,6 ehuneko emakumeei zegokien (z=36), beraz, 54,4 gizonei (n=43), eta horien batez besteko adina  $70,52 \pm 9,51$  urtekoa zen<sup>23,25,26,32</sup>. Mota histologiko ohikoena ondo bereiztutako ezkata zelulen kartzinoma izan zen % 44,4 (z=40) (3. irudia), % 35,6 neurrian bereiztua (z=32) eta % 20 gaizki bereiztua (z=18)<sup>23,25,33-36</sup>.

**3. irudia.** Ondo bereizitutako ezkata zelulen kartzinoma baten histologia (H&E 4x). Aguirre-Urizar JM *et al.* (2019).



Ikertu ditugun lanek markatzaile molekularren analisirako metodologia ezberdinak erabili dituzte: analisi immunohistokimikoa<sup>20-23,33,39</sup>, PCR bidezko analisia<sup>24-26,32,34</sup> edo bi tekniken konbinaketa<sup>27,28,30,32,35,36</sup>.

Biomarkatzaile multzo heterogeneoa ebaluatu zen: proteina onkogenikoak (p53, p21, p16), seinalizazio-bide zelularrean parte hartzen duten geneak (KRAS, BRAF, Ciclina D1, PIK3CKA, HRAS, BubR1, Mad2, CD44) eta entzimak (MMP, OPRT, TS, TP). Ikertutako biomarkatzaile nagusien emaitzak **2. taulan** ageri dira.

2. taula. Biomarkatzaileen emaitzak hortzoiko eta ahoko beste kokapen batzuetako kartzinoman.

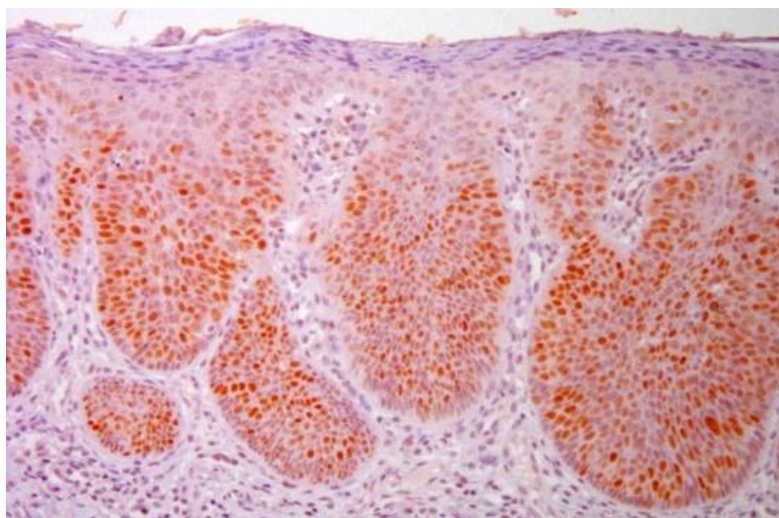
Autoreak eta urtea	Markatzailea	Kokapena – Adierazpena (%)						
		Hortzoia	Ahosabai gogorra	Ahosabai biguna	Mihia	Aho-zorua	Ezpaina	Jugal
Satoh <i>et al.</i> 1992	p21	70,6	66,7	-	55	75	100	81
Akerval <i>et al.</i> 1997	ciclina D1	37,5	-	-	45,5	25	-	-
Cutilli <i>et al.</i> 1997	p53	0	-	0	25	50	-	33,3
Lam <i>et al.</i> 2000	p53 ciclina D1	72,7 50	63 63	67 100	50 25	75 69	-	91 54
Neves <i>et al.</i> 2004	ciclina D1 p21	100 88,9	100 50	100 100	80 100	85,7 66,7	100 0	50 50
Kozaki <i>et al.</i> 2006	PIK3CA	11,7	0	-	1,7	12,5	0	22,2
Sá <i>et al.</i> 2006	p53	70	-	-	77,8	87,5	-	-
Ogiuchi <i>et al.</i> 2008	TS TP OPRT	12 25,7 26,7	-	-	12,3 12,8 15,1	20 2 12	-	11,6 16,2 10
Yen <i>et al.</i> 2009	MMP1 MMP10 MMP12	17,6 11,7 23,5	-	-	11,1 14,3 10,1	-	10 18 1	-
Bruckman <i>et al.</i> 2010	BRAF KRAS PIK3CA	5,9 0 0	0 0 0	-	0 6,7 6,7	0 0 0	-	0 0 0
Kostakis <i>et al.</i> 2010	PIK3CA ivs8 PIK3CA ivs9	14,3 31,4	-	-	16,1 6,5	12,5 12,5	33,3 33,3	44,4 33,3
Krump <i>et al.</i> 2012	CD44	33,3	100	-	0	84,6	-	-
Lingen <i>et al.</i> 2012	p16	6,5	12	-	3,7	10,8	4,7	0
Cutilli <i>et al.</i> 2013	p53 p21	42,9 85,7	-	0 0	100 100	100 100	-	50 50
Teixeira <i>et al.</i> 2015	BubR1b Mad2	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100
Gatoo <i>et al.</i> 2018	ciclina D1	0	75	-	40	43	60	67
Ni <i>et al.</i> 2019	p16	6,25	-	-	13,40	-	-	21,21

### 3.2.1 Apoptosi eta supresio tumoraileko biomarkatzaileak

p53 tumore-ezabatzaile proteina lau lanetan ikertu zen (Cutilli *et al.* 1997; Lam *et al.* 2000; Sá *et al.* 2006; Cutilli *et al.* 2013), 39 HEZK laginekin, eta adierazpen-ehunekoa oso aldakorra izan zen (% 0-% 72,7). Hala ere, beste kokapenetako

kartzinomak baino baxuago mantendu zen (ahosabaia, mihia, aho-zorua eta mukosa yugala) (**4. irudia**).

**4. irudia.** Hortzoiko *in situ* kartzinoma batean p53ren adierazpen immunohistokimikoa. Aguirre-Urizar JM *et al.* (2019).



p16 proteina tumore-ezabatzailea, ahoko beste lekuekin alderatuz (ahosabai-gogorra, mihia, aho-zorua, ezpaina eta mukosa yugala), hortzoi-kartzinoman (z=109) kopuru txikiago batean adierazi zen ordea<sup>30</sup>.

Aitzitik, p21 onkoproteinaren adierazpen handia antzeman zen (% 70,6- % 88,9%) HEZKetan (z=31), aho-barrunbeko gainontzeko kokalekuen antzera<sup>29,33,36</sup>.

### 3.2.2 Ziklo zelularreko biomarkatzaileak

Ciclina D1 biomarkatzailearen espresioa, ziklo zelularreko G1/S interfasea erregulatzen duena, 42 HEZK laginetan behatua izan zen<sup>21,29,32,33</sup> eta emaitza oso aldakorak lortu ziren (% 0 -% 100).

PIK3CA zatiketa eta biziraupen zelularraz arduratzen den genea da eta bere adierazpen genetikoa 72 HEZK laginetan aztertu zen<sup>25,26,34</sup>, oro har baxua (% 0-% 11,7) beste kokapenetan bezala (ahosabaian, mihian, aho-zoruan, ezpainean eta mukosa yugalean).

Bruckman *et al.*-ek<sup>25</sup> *KRAS* eta *BRAF* geneak aztertu zituzten egile bakarrak izan ziren. Bertan, BRAFen espresioa hortzoiko kartzinometan (z=18) ikusi zen soilik (% 5,9), eta *KRAS*ena, hortzoian ez beste, ahoko leku guztietan.

Bestalde, Teixeira *et al.*-ek<sup>28</sup> kontrol mitotikoan parte hartzen duten *MAD2* eta *BUBR1B* geneen adierazpena ikertu zuten, positiboa eta antzekoa izanik aho-kartzinoma guztietan.

### 3.2.3 Atxikitze eta degradazio zelularren biomarkatzaileak

Yen *et al.*-ek<sup>24</sup> soilik aztertu zuten MMPen espresio genetikoa, hau da, matrize estrazelularra suntsitzeaz arduratzen diren proteinak. HEZK 36 laginetan MMP-1ren (% 17,6) eta MMP-12ren (% 23,5) espresio positiboa lortu zen. Krump *et al.*-en ikerketan<sup>27</sup>, aldiz, hortzoi kartzinomako 5 laginetan CD44ren adierazpen baxua (% 33,3), eta bereizlea, agertu zen, beste kokapenetako kartzinomekin (ahosabai-gogorra, mihia eta aho-zorua) alderatuz.

### 3.2.4 Beste biomarkatzaile batzuk

TP, TS eta OPRT proteinen espresioa baloratu zuten Ogiuchi *et al.*-ek<sup>23</sup>. Hortzoi kartzinometan, TPren eta OPRTren espresioa beste kokapenekiko (mihi, aho-zoru eta mukosa yugala) ehuneko handiagoa zela behatu zen, % 25,7koa, hain zuzen ere.

## 4. EZTABAIDA

Ahoko ezkata zelulen kartzinoma konbentzionala, kokaleku bakar batean agertzen denean, maizago gertatzen da keratinizatu gabeko epitelioan (mihi hegala, aho-zorua, mukosa yugala). Bestetik, hainbat gunetan agertzen denean, hau da, multifokalki, epitelio keratinizatuan agertzea da ohikoena (hortzoia eta ahosabai-gogorra)<sup>15</sup>. Keratinizatu gabeko estaldurazko mukosak immunologikoki erantzuteko gaitasun txikiagoa duenez, kartzinomaren garapen edo barreiadura linfatikoa errazagoa da eta

ondorioz, eremuko gongoileko metastasiak garatzen daitezke<sup>14</sup>. Aitzitik, murtxikatze-mukosaren, hau da, keratinizatuaren erantzun immunologikoa eraginkorragoa da, tabakoa bezalako faktore kartzinogenikoekiko erresistentzia-gaitasun handiagoa dauka eta<sup>15</sup>. Hori guztia, beste kokapenetako kartzinomekin alderatuta, HEZKren pronostiko hobea froga dezakeen arrazoietako bat izan liteke<sup>15</sup>. Hala ere, jakin badakigu, HEZKren masailezur eta inguruko ehunen inbasioa azkar gertatzen dela<sup>37-40</sup>.

Berrikusketa honetan aztertu ditugun ikerketetan, HEZKren batez besteko biziraupen-tasa % 78,9koa izan da (jarraipen denbora: 12,8 hilabete). Aho-zoruko (% 38,5), mihiko (% 35,3) eta mukosa yugaleko (% 20) EZAKen biziraupen-tasekin alderatzen bada, hortzoikoarena nabarmen handiagoa da<sup>26,31,32</sup>.

Buru eta lepoko tumoreen OMEren liburuaren azken edizioak<sup>2</sup> aho-minbizia gizonengan maizago agertzen dela aipatzen du (5,5 vs 2,5 kasu 100.000 biztanleko). Azken urteetan, ordea, EZAKren genero-intzidentzia aldatzen ari da, emakumeengan ohikoagoa bihurtzen ari baita, adin perimenopausikoan batez ere<sup>41</sup>. Honekin jarraiki, literaturan ikusten da HEZK ohikoxeagoa dela emakumeengan, gizonengan baino, % 51 eta % 49, hain zuzen ere<sup>42</sup>. Gure berrikusketan, EZHKren % 45,6 emakumeei zegozkien eta antzeko datuak lortu ziren mukosa yugaleko EZKn (% 48,9); aldiz, aho zoruan (% 11,7) eta mihian (% 37,3) nabarmen baxuagoak izan ziren. Emaitza horiek minbizi aurreko lesioekin, hala nola, *leukoplasia berrukoso proliferatiboarekin* edo ahoko gaixotasun likenoidea bezalako faktore ezberdinekin erlazionatuta egon litezke, emakumeengan, eta gainera, hortzoian topatzea oso erraza delako<sup>43,44</sup>.

Beste faktoreetako bat egoera hormonalak izan liteke, EZHKren emakume perimenopausikoetan duen kaltetze berezia dela eta. Menopausia ostean estrogenu maila bat-batean murrizten da eta hori gene askoren desregularizazioaren erantzule izan liteke<sup>45</sup>. Badakigu aho-kartzinogenesisia motel eboluzionatzen duen alterazio genetikoz osatzen den urrats anitzeko prozesua dela; beraz, zenbat eta luzeagoa izan menopausia eta honi lotutako estrogenu defizientzia, orduan eta handiagoa izango da aho-minbizia garatzeko probabilitatea<sup>46</sup>. Beste asaldura hormonal eta metaboliko

batzuk ere ikusi dira HEZK duten emakumeengan, besteak beste, intsulinari erresistentziaren ondoriozko hipergluzemia<sup>47</sup>.

Aipatutakoa indartuz, aho-kartzinoma garatzen duten emakume menopausikoen batez besteko adina nahikoa baxua da (<45 urte); beraz, horrek adieraziko luke arrisku handiagoa duen emakume talde zehatz bat badela, beste neoplasia gaizto batzuetan gertatzen den moduan<sup>48</sup>.

Orokorrean, ezkata zelulen ahoko kartzinoma 50 eta 70 adin tartean agertzen da<sup>2</sup>. Hala ere, gure berrikusketan ondorioztatu dugu hortzoi kartzinoma izateko adin-tartea bizitzako 7. eta 9. hamarkaden artekoa dela, eta emakumeengan batez besteko adina 72 urte ( $\pm 12,5$ ) dela, gizonena baino 10 urte gehiagokoa, 62 urte ( $+12,4$ ). Eraitza honek Lee *et al.*-ek azpimarratutakoa babesten du, hortzoiko kartzinoma emakume helduagoetan agertzen dela, alegia<sup>42</sup>.

HEZKren artean ondo bereizitutako kartzinomen intzidentzia ere altua izan da, eta horrek lotura izan dezake hortzoi kartzinoma aurkezten dituen biziraupen-tasa hobeekin<sup>49</sup>. Hala ere, pronostiko-erlazio hau eztabaidagarria da, beste autore batzuek ez baitute onartu<sup>50,51</sup>.

Aurretik aurkeztu ditugun emaitza horiek guztiek, HEZKk ezaugarri bereizgarriak dituelako hipotesia babesten dute, pronostiko hobea izatea barne, eta horiek aho-barrunbeko beste kokapen batzuetako ezkata zelulen kartzinometatik bereizten dute<sup>10</sup>. Gainera, berrikusketan honetan lortu ditugun HEZKren datu molekularrek iradokitzen digute gune honetako hainbat kartzinoma profil molekular bereizgarria dutela.

p53 proteina tumore ezabatzailea izan da markatzaile ikertuenetarikoa EZAKei dagokienez, eta bere espresioa, oro har, pronostiko txarrarekin uztartzen da<sup>17,21,22,36</sup>. Proteina honen inaktibatzeak DNAREN erreparazioan akatsak sortu ez ezik, apoptosia, eta ezegonkortasun genetikoaren areagotzen ditu<sup>17</sup>. Gure berrikusketan hortzoiko kartzinomek p53ren espresio murriztua erakutsi dute, beste kokapenekin alderatuz<sup>21,22,32,36</sup>.

p16 proteina adierazpen nuklearreko biomarkatzaile bat da, ziklo zelularren asaldurarekin lotuta. Biomarkatzaile horrek tumore-zelulen biderketa errazten du eta

pazienteen pronostikoa okertzen du<sup>52</sup>. Gure berrikusketan, hortzoiko kartzinoman, beste kokapenetakoekin alderatuz, espresio eskasagoa duela antzeman dugu<sup>30,35</sup>.

CD44 mintz-zeharreko glikoproteinaren espresioa, zelularteko interakzioa mantendu eta migrazio zelularra erregulatzen duena, tumore zelulen epitelio-mesenkima trantsizioarekin eta kimioterapiarekiko erresistentzia handiagoarekin lotu da<sup>53</sup>. Nahiz eta berariaz Krump-ek *et al.*-ek<sup>27</sup> bakarrik aztertu duten markatzaile hau, haien emaitzek HEZKetan espresio txikiagoa adierazten dela erakutsi dute.

*BRAF* eta *KRAS*-en alterazio genetikoak Bruckman *et al.*-en<sup>25</sup> artikuluan bakarrik aztertu ziren. Horiek MAPK bidearen parte dira eta ugalketa, desberdintze eta apoptosi zelularra erregulatzeaz arduratzen dira<sup>54</sup>. Bataren eta bestearen asaldurek tumore zelulen ezohiko hazkuntza errazten dute eta pazienteek bizirauteko tasa murriztearekin lotzen dira<sup>55</sup>. Ez dakigu zergatik izan den hotzoiko kartzinoma kokapen bakarra, *BRAF*en aztarnak dituen eta *KRAS*enik ez duena; baina HEZKren datu espezifikoa bat adieraz dezakeelakoan gaude. Ikusi da *KRAS*en seinalizazio kateak minbiziaren metastasi bidezko sorrera, progresioa eta hedapena sustatzen duela<sup>56</sup>, eta bere mutazioak arrazaren eta tabakoa bezalako faktore toxikoen menpe daudela<sup>57</sup>. Datu horiek guztiek hotzoiko kartzinomaren alterazio-patroi molekular berezia adierazten dute, guztiak ere pronostiko hoberekin uztartzen dira.

OPRT eta TP proteinak 5-fluorouracil 5-FU agente kimioterapikoarekin erlazionatu dira, bere metabolismoa erraztuz eta ahalmen antitumoralareagotuz<sup>58</sup>. Ogiuchi *et al.*-en<sup>23</sup> ikerketak hortzoi-kartzinoman proteina hauen kopuru altua erakusten du. Hori dela eta, kartzinomen beste kokalekuekin alderatuta, pazienteek hobeto erantzuten dute.

Emaitza hauek guztiek adierazten dute ezkata zelulen hortzoi kartzinoma askok beste kokapenetako kartzinomek baino oldarkortasun molekular txikiagoa dutela. Ikerketa batek soilik dio HEZK erasokorragoa izan litekeela ahoko beste kokagune batzuetakoa baino<sup>24</sup>, MMP-1 eta MMP-12 proteinen adierazpena handiagoa delako eta hauen transkripzio-aldaketek matrize estrazelularren suntsiketa eta tumorezelulen gaitasun migratzailea areagotzen dutelako<sup>59</sup>.

Amaitzeko, ondorioztatu dugu hortzoiko ezkata zelulen kartzinoma askok, beste kokapenetakoengandik bereizten dituzten berariazko ezaugarri klinikopatologiko eta



biomolekularrak adierazten dituztela. Desberdintasun hauek datoz, nolabait, HEZKen arrisku-faktoreak mihiko eta aho-zoruko kartzinomekin erlazionatzen diren faktore klasikoak ez izatetik (tabako kontsumoa eta alkohol-ahorakina). Hortzoiko kartzinoman, modu berezi batean, gaixotasun periodontala bezalako beste faktore kartzinogeniko batzuek parte hartzen lituzkete<sup>60</sup>, edota zenbait asaldura hormonalen presentziak, zahartzaroari loturiko traumak eta minbizi aurreko ahoko lesioen garapenek.

## 5. ONDORIOAK

1.- Ezkata zelulen ahoko kartzinoma guztietatik, ezkata zelulen hortzoiko kartzinoma % 17 eta % 33 bitartean dira eta gizonen zein emakumeen paira ditzakete. Hala ere, handiagoak dira bai emakumeengan gertatzen diren kasuen ehunekoak eta baita pairatzen duten pazienteen adinak ere, ahoko beste kokapenetan topatzen diren kartzinometan baino.

2.- Hortzoiko ezkata zelulen kartzinoma askok erakusten dute biomarkatzaile molekular batzuen adierazpen zehatza, hala nola, ziklo zelularreko ugalketarenak (*BRAF*, *KRAS*), tumore-ezabatzea eta apoptosiarenak (p53, p16) eta atxikipen zelularrenak (CD44). HEZKren adierazpen zehatz honek pronostiko hobearrekin zerikusia duela uste da.

3.- Berrikusketan honetan landutako ikerketa gehienek iradokitzen dute hortzoiko ezkata zelulen kartzinoma entitate klinikopatologiko eta molekular zehatz bat izan litekeela. Eta horrek beste kokapenetako EZAK konbentzionalek baino pronostiko hobea duela.

4.- Ondo antolatutako ikerketa gehiago behar dira, HEZKen lagin tamaina handiagokoak, eta datu klinikopatologikoak alderatu eta biomarkatzaile molekular gehiago aztertuko dituztenak. Horrela, elementu prebentibo eta terapeutiko eraginkorragoak topatuko genituzke.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: etiology and risk factors: a review. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):458-463.

2. Takata T, Slootweg PJ. Tumours of the oral cavity and mobile tongue. In El-Naggar JKC, Chan JR, Grand T, Slootweg PF. WHO Classification of Head and Neck Tumours. IARC Lyon, 2017 p112-113.
3. Pałasz P, Adamski Ł, Górską-Chrząstek M, Starzyńska A, Studniarek M. Contemporary diagnostic imaging of oral squamous cell carcinoma—a review of literature. *Pol J Radiol* 2017;82:193-202.
4. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4-5):340-350.
5. Markopoulos AK. Current aspects on oral squamous cell carcinoma. *Open Dent J* 2012;6:126-130.
6. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42(3):229-239.
7. van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebegh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(3):e300-e305.
8. Gomez D, Faucher A, Picot V, Siberchicot F, Renaud-Salis JL, Bussièrès E et al. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. *J Cranio Maxillofac Surg* 2000;28(6):331-335.
9. Jankittivong A, Swasdison S, Thangpitsityotin M, Langlais RP. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study of 342 Thai cases. *J Contemp Dent Pract* 2009;10(5):33-40.
10. Farhood Z, Simpson M, Ward G, Walker R, Osazuwa-Peters N. Does anatomic subsite influence oral cavity cancer mortality? A SEER database analysis. *Laryngoscope* 2019;129(6):1400-1406.
11. Bornstein MM, Andreoni C, Meier T, Leung YY. Squamous cell carcinoma of the gingiva mimicking periodontal disease: a diagnostic challenge and therapeutic dilemma. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2018;38(2):253-259.

12. Javed F, Warnakulasuriya S. Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;97:197-205.
13. Barasch A, Gofa A, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Squamous cell carcinoma of the gingiva: a case series analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol End* 1995;80(2):183-187.
14. Schmidt BL, Dierks EJ, Homer L, Potter B. Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(9):1055-1058.
15. Mochizuki Y, Harada H, Ikuta M, Shimamoto H, Tomioka H, Tanaka K et al. Clinical characteristics of multiple primary carcinomas of the oral cavity. *Oral Oncol* 2015;51(2):182-189.
16. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1323-1326.
17. Oliveira LRD, Ribeiro-Silva A. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(3):298-307.
18. Cervino G, Fiorillo L, Herford AS, Romeo U, Bianchi A, Crimi S et al. Molecular biomarkers related to oral carcinoma: Clinical trial outcome evaluation in a literature review. *Dis Markers* 2019;25:8040361. doi: 10.1155/2019/8040361
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *An Int Med* 2009;151:264-269.
20. Satoh M, Hatakeyama S, Sashima M, Suzuki A. Immunohistochemical detection of ras21 in oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74(4):469-472.
21. Lam K, Ng IO, Yuen A, Kwong D, Wei W. Cyclin D1 expression in oral squamous cell carcinomas: clinicopathological relevance and correlation with p53 expression. *J Oral Pathol Med* 2000;29(4):167-172.

22. Sá C, Fonseca L, Cardoso S, Aguiar M, Carmo M. p53 immunoexpression in oral squamous cell carcinomas from different anatomical sites: a comparative study. *Int J Morphol* 2006;24(2):231-238.
23. Ogiuchi Y, Maruoka Y, Ando T, Kobayashi M, Ogiuchi H. Thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and orotate phosphoribosyl transferase levels as predictive of chemotherapy in oral squamous cell carcinoma. *Acta Histochem Cytochem* 2008;41(3):39-46
24. Yen C, Chen C, Chang C, Tseng H, Liu S, Chuang Li et al. Matrix metalloproteinases (MMP)1 and MMP10 but not MMP12 are potential oral cancer markers. *Biomarkers* 2009;14(4):244-249.
25. Bruckman K, Schönlehen F, Qiu W, Woo V, Su G. Mutational analyses of the BRAF, KRAS, and PIK3CA genes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(5):632-637.
26. Kostakis G, Papadogeorgakis N, Koumaki V, Kamakari S, Koumaki D, Alexandridis C. Absence of hotspot mutations in exons 9 and 20 of the PIK3CA gene in human oral squamous cell carcinoma in the Greek population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(5):e53-e58.
27. Krump M, Ehrmann J. Differences in CD44s expression in HNSCC tumours of different areas within the oral cavity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157(4):280-283.
28. Teixeira JH, Silva PMA, Faria J, Ferreira I, Duarte P, Delgado ML et al. Clinicopathologic significance of BubR1 and Mad2 overexpression in oral cancer. *Oral Dis* 2015;21(6):713-720.
29. Gattoo M, Dar A. Cyclin D1 expression of different histological grades in oral squamous cell carcinoma patients from northern India. *Arch Oncol* 2018;24(1):6-9.
30. Ni Y, Zhang X, Ding H, Wan Y, Tang K, Jing Y et al. Relationship between p16 expression and prognosis in different anatomical subsites of OSCC. *Cancer Biomark* 2019;26(3):375-383
31. Åkervall JA, Michalides RJ, Mineta H, Balm A, Borg Å, Dictor MR et al. Amplification of cyclin D1 in squamous cell carcinoma of the head and neck and the

prognostic value of chromosomal abnormalities and cyclin D1 overexpression. *Cancer* 1997;79(2):380-389.

32. Cutilli T, Papola F, Corbacelli A. p53 overexpression and mutation, chemoresistance and patient survival in oral and maxillofacial squamous cell carcinoma. *J Chemotherap* 1997;9(2):123-124.

33. Neves ADC, Mesquita RA, Novelli MD, Toddai E, Sousa SOM D. Comparison between immunohistochemical expression of cyclin D1 and p21 and histological malignancy graduation of oral squamous cell carcinomas. *Braz Dent J* 2004;15(2):93-98.

34. Kozaki KI, Imoto I, Pimkhaokham A, Hasegawa S, Tsuda H, Omura K et al. PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2006;7(12):1351-1358.

35. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2013;49(1), 1-8.

36. Cutilli T, Papola F, Emidio PD, Corbacelli A. p53 tumor suppressor protein and H-RAS oncogene in maxillofacial tumors: immunohistochemical and genetic investigation, induction chemotherapy response and prognosis evaluation. *J Chemother* 2013;10(5):411-417.

37. Ito M, Izumi N, Cheng J, Sakai H, Shingaki S, Nakajima T et al. Jaw bone remodeling at the invasion front of gingival squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2003;32(1):10-17.

38. Ishikuro M, Sakamoto K, Kayamori K, Akashi T, Kanda H, Izumo T et al. Significance of the fibrous stroma in bone invasion by human gingival squamous cell carcinomas. *Bone* 2008;43(3):621-627.

39. Hirano C, Nagata M, Noman A, Kitamura N, Ohnishi M, Ohyama T et al. Tetraspanin gene expression levels as potential biomarkers for malignancy of gingival squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2009;124(12):2911-2916.

40. Subarnbhesaj A, Myyauchi M, Chanbora C, Mikuriya A, Nguyen P, Furusho H et al. Roles of VEGF-Flt-1 signaling in malignant behaviors of oral squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187092. doi:10.1371/journal.pone.0187092.
41. Hashim D, Sartori S, La Vecchia C, Serraino D, Dal Maso L, Negri E et al. Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. *Cancer Med* 2017;6(8):1998-2007.
42. Lee K, Chuang SK, Philipone E, Peters S. Which Clinicopathologic Factors Affect the Prognosis of Gingival Squamous Cell Carcinoma: A Population Analysis of 4,345 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(5):986-993.
43. Bagan J, Jiménez Y, Sanchis J, Poveda R, Milian M, Murillo J et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia: High Incidence of Gingival Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003;32(7):379-382.
44. Aguirre-Urizar JM, Alberdi-Navarro J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia C, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C et al. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Pat Oral Cir Bucal* 2020. doi: 10.4317/medoral.23576. [Epub ahead of print]
45. Huber J, Schneeberger C, Tempfer C. Genetic Modelling of the Estrogen Metabolism as a Risk Factor of Hormone-Dependent Disorders. *Maturit* 2002;42(1):1-12.
46. Langevin S, Grandis J, Taioli E. Female hormonal and reproductive factors and head and neck squamous cell carcinoma risk. *Cancer Lett* 2011;310(2):216-221.
47. Suba Z. Gender-related hormonal risk factors for oral cancer. *Pathol Oncol Res* 2007;13(3):195-202.
48. McGrath M, Michaud D, De Vivo I. Hormonal and Reproductive Factors and the Risk of Bladder Cancer in Women. *Am J Epidemiol* 2006;163(3):236-244.
49. Arduino P, Carrozzo M, Chiecchio A, Broccoletti R, Tirone F, Borra E et al. Clinical and Histopathologic Independent Prognostic Factors in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study of 334 Cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(8):1570-1579.

50. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2009;18(8):432-437.
51. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2009;38(8):657-662.
52. Buajeeb W, Poomsawat S, Punvasingh J, Sanguansin S. Expression of p16 in Oral Cancer and Premalignant Lesions. *J Oral Pathol Med* 2008;38(1):104-108.
53. Judd NP, Winkler AE, Murillo-Sauca O, Brotman JJ, Law JH, Lewis JS et al. ERK1/2 regulation of CD44 modulates oral cancer aggressiveness. *Cancer Res* 2012;72(1):365-374.
54. Baik C, Myall N, Wakelee H. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. *Oncologist* 2017;22(7):786-796.
55. Ahmadzada T, Kao S, Reid G, Boyer M, Mahar A, Cooper W. An Update on Predictive Biomarkers for Treatment Selection in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Med* 2018;7(6):153 doi:10.3390/jcm7060153.
56. Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers. *J Pathol* 2011;223(2):220-230.
57. Das N, Majumder J, DasGupta UB. Ras gene mutations in oral cancer in eastern India. *Oral Oncology* 2000;36(1):76-80.
58. Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, Yamada H, Takahashi T, Nihei Z et al. Both gene expression for orotate phosphoribosyltransferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;89(8):1486-1492.
59. Impola U, Uitto VJ, Hietanen J, Hakkinen L, Zhang L, Larvaja H et al. Differential expression of matrilysin-1 (MMP-7), 92 kD gelatinase (MMP-9), and metalloelastase (MMP-12) in oral verrucous and squamous cell cancer. *J Pathol* 2004;202(1):14-22.

60. Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Maritxalar Mendia X, García de la Fuente AM, Quindós Andrés G, Aguirre Urizar JM. Role of Porphyromonas gingivalis in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review. J Perio Res 2020;55(1):13-22.

#### 1. Eranskina Inizialak orden alfabetikoan

- BRAF: *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*
- BubR1: *mitotic checkpoint serine/threonine-protein kinase BUB1 beta*
- CD44: *cluster of differentiation 44*
- EZAK: ezkata zelulen aho kartzinoma
- HEZK: hortzoiko ezkata zelulen kartzinoma
- KRAS: *v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*
- Mad2: *mitotic arrest deficient 2*
- MMP: metaloproteinasas de la matriz
- OPRT: Orotato de fosforibosiltransferasa
- p16: *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*
- p21: *cyclin-dependent kinase inhibitor 1A*
- p53: *transformation-related protein 53*
- PIK3CA: *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha*
- TP: Timidina fosforilasa
- TS: Timidilato sintasa