

Artículo de revisión

Fisiopatología del carcinoma epidermoidePatricia Mercadillo Pérez,¹ Luis Miguel Moreno López²**RESUMEN**

El carcinoma epidermoide es un tumor maligno de las células queratinizantes de la epidermis y sus anexos; afecta a la piel y a las mucosas que tienen epitelio escamoso estratificado y capacidad de queratinizar. Es el segundo tumor maligno más frecuente en dermatología y dermatopatología. Respecto a su fisiopatología, existen múltiples factores que confluyen y coinciden para iniciar el proceso carcinogénico pleno, como: la radiación ultravioleta con su capacidad para generar mutaciones específicas en el ADN y especies reactivas de oxígeno, las alteraciones en la regulación de la proteína p53, las anomalías en la función del gen RAS, el papel fundamental de las propiedades oncogénicas del virus del papiloma humano, la inmunosupresión y la acción de los carcinogénicos físicos y químicos, los trastornos inflamatorios y reparativos crónicos en la piel, la angiogénesis tumoral y sus moléculas reguladoras, así como la expresión alterada del receptor para el factor de crecimiento epidérmico. Estos puntos clave se revisan en este texto.

Palabras clave: carcinoma epidermoide, mutaciones, proteína p53, angiogénesis tumoral, inmunosupresión.

El carcinoma epidermoide, también llamado carcinoma espinocelular o carcinoma de células escamosas, es un tumor maligno de las células queratinizantes de la epidermis y sus anexos; afecta a la piel y a las mucosas que tienen epitelio escamoso estratificado y capacidad de queratinizar. Es el segundo tumor maligno más frecuente en dermatología y dermatopatología, con predominio de 2.1:1 en la relación hombre:mujer.¹⁻⁴

¹ Jefa del Servicio de Dermatopatología. Profesora titular del curso universitario de especialización en dermatopatología.
² Médico adscrito al servicio de Dermatopatología. Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Dra. Patricia Mercadillo Pérez. González de Cossío 13-5, colonia del Valle, CP 03100, México, DF. Correo electrónico: mercadillo@prodigy.net.mx, dermpathgm@yahoo.com.mx
 Recibido: septiembre, 2012. Aceptado: diciembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Mercadillo-Pérez P, Moreno-López LM. Fisiopatología del carcinoma epidermoide. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:118-127.

www.nietoeditores.com.mx

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is a malignant tumour of keratinizing cells from the epidermis and adnexal epithelium; it may affect the skin, oral and genital mucosa with stratified epithelium. It is the second most frequent dermatologic and dermatopathologic malignant tumor. With respect to its pathophysiology, there are many factors that contribute to carcinogenic process: Ultraviolet radiation which is able to generate specific mutations in DNA and reactive oxygen species, alterations in the regulation of p53 protein, abnormalities in function of the RAS gene, the fundamental role of the oncogenic properties of human papilloma virus, the immunosuppression and the role of physical and chemical carcinogens, the chronic inflammatory and reparative disorders of the skin, tumor angiogenesis and its regulatory molecules, as well as the altered expression of the receptor for epidermal growth factor. This article reviews these key points.

Key words: squamous cell carcinoma, mutations, p53 protein, tumoral angiogenesis, immunosuppression.

La incidencia anual del carcinoma epidermoide cutáneo primario varía dependiendo de la altitud y la región geográfica. La incidencia en la raza blanca varía entre 100 por cada 100,000 habitantes en el sexo femenino y 150 por cada 100,000 en el sexo masculino. En la raza negra, la incidencia es de tres por cada 100,000 habitantes, independientemente del sexo.⁵

En México, el carcinoma epidermoide representa el segundo tumor maligno más frecuente en adultos, con prevalencia de 8%. Salasche mencionó que en Estados Unidos existen entre 900,000 y 1,200,000 nuevos casos de cáncer cutáneo, de los que casi 20% son carcinomas epidermoides y sus variantes.⁶

El carcinoma epidermoide cutáneo tiene etiopatogenia multifactorial, por lo que, para su mejor comprensión, se destacarán las vías más importantes.

EXPOSICIÓN SOLAR Y RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

La radiación ultravioleta B (UVB) causa mutaciones y efectos inmunosupresores esenciales en los procesos de

la carcinogénesis inducida por luz (fotocarcinogénesis). La constante fotoexposición se traduce en la aparición microscópica de atipias celulares y pérdida de la polaridad en la maduración progresiva de las células epiteliales implicadas; en este caso, los queratinocitos. Desde el punto de vista molecular, estas alteraciones tienen su origen en la mutación del gen supresor de la proteína p53, la cual puede estar sobreexpresada pero funcionalmente alterada, permitiendo el crecimiento descontrolado de células anómalas.

Los efectos de la radiación UVB se limitan principalmente a la epidermis e incluyen la alteración de la forma y función del ADN; específicamente, las mutaciones que afectan al gen supresor de la proteína p53 implican con selectividad a las bases dipirimidínicas CC→TT o C→T, que se identifican propiamente como mutaciones tipo UV. Cuando la radiación ultravioleta incide sobre la piel es absorbida por las bases pirimidínicas en el ADN y forma dímeros tipo ciclobutano de pirimidina y lesiones con isómeros 6-4 pirimidina-pirimidona.

Estos fotoproductos no reparados o eliminados resultan de la asociación covalente de pirimidinas adyacente, y son esenciales en la inducción de la carcinogénesis cutánea. En estas mutaciones, la citosina (C) es sustituida por la timina (T) cuando dos citosinas son adyacentes o, bien, cuando una citosina es adyacente a una timina. Estas mutaciones específicas (CC→TT o C→T) son la firma para el daño en la piel por radiación UVB.¹⁻⁷

Una propiedad patogénica muy importante de la radiación UV, ya sea A o B, es potenciar la inmunosupresión cutánea: la radiación UVB disminuye el número de células de Langerhans en la piel y modifica su capacidad de presentación antigénica; asimismo, puede estimular la producción de fosfolipasa A y de lipofosfolipasa, las cuales tienen efectos profundos en la inflamación local y el control del crecimiento celular. Pese a que la radiación UVA representa entre 90 y 95% de la radiación UV que alcanza la piel, su acción carcinogénica es significativamente menor, aunque afecta los cromóforos epidérmicos y dérmicos, y produce inestabilidad genómica persistente en los queratinocitos, a través del daño por estrés oxidativo. La radiación UVA también es una potente inductora de la activación de la fosfolipasa y de la proteincinasa C.^{1,5,7-9}

El papel de la radiación UV A y B es sumamente importante en la modificación del gen supresor tumoral p53 y, por tanto, de la función de la proteína p53. En la aparición del carcinoma epidermoide cutáneo se han implicado

mutaciones de distintos genes: entre ellos los genes *ras* (10 a 30%) y el gen supresor tumoral p53 (incidencia de 40 a 50%).¹⁰

ALTERACIONES EN LA REGULACIÓN POR p53

El gen p53 (llamado TP53) es uno de los genes relacionados con el cáncer más importantes hasta la fecha. Este gen, encontrado en el cromosoma 17, produce una proteína que en realidad es un factor de transcripción. Los genes controlados por p53 están implicados en la reproducción y muerte celular, y previenen el crecimiento descontrolado de las células, por lo que resultan ser un guardián o protector del genoma con un papel fundamental en el control de la reproducción anormal y descontrolada de la célula.^{10,11}

La proteína p53 interactúa directamente con el ADN utilizando una red compleja de otras proteínas que dirigen las acciones celulares. Cuando se detecta daño al ADN o deterioros celulares, p53 dirige la célula a la apoptosis.¹⁰⁻¹²

Una actividad muy importante de p53 es su papel en la diferenciación queratinocitaria. En respuesta a varios estímulos de estrés celular que resultan en daño al ADN, la proteína p53 es activada por fosforilación. Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo transitorio del paso de fase G1 a fase S en células con daño en el ADN. El aumento en la concentración de la proteína nativa conlleva a la suspensión del ciclo celular antes de la síntesis replicativa de ADN. Esto impide la entrada a la fase de mitosis y permite la reparación del material genético dañado o induce los mecanismos que llevan a la muerte celular por medio de la inhibición de la síntesis de Bcl-2.^{10,12-15}

Con un daño leve al ADN, p53 bloquea la progresión del ciclo celular en el estadio G1, induciendo la expresión de p21CIP1, que inhibe las cinasas dependientes de ciclina (CDK) 2 y 4, lo que posibilita que el ADN sea reparado antes de la replicación del mismo en la fase S. Si el daño es considerable, p53 fomenta la apoptosis en las células implicadas y la expresión de BAX, impidiendo las acciones de Bcl-2. Sin la acción de p53, las células con daño al ADN son incapaces de repararlo y de realizar una adecuada replicación del mismo, acumulando el daño que las llevará a su transformación neoplásica. En el carcinoma epidermoide la frecuencia de mutaciones de TP53 (Figura 1) es de 41 a 69%, e interviene en una fase temprana de la carcinogénesis dentro de la epidermis.¹²⁻¹⁴

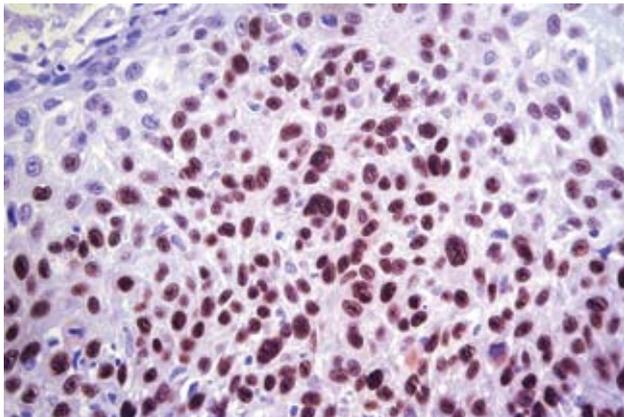


Figura 1. Inmunoperoxidasa para proteína p53. Expresión de 75% de los núcleos de un carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.

ALTERACIONES EN EL GEN RAS

La familia del gen RAS (H-RAS, K-RAS, N-Ras y R-RAS) codifica GTP-asas asociadas con membrana que señalizan una cadena decreciente de receptores de superficie de tirosincinasa, receptores vinculados con proteínas G e integrinas, interviniendo en la regulación de la proliferación celular y la diferenciación.¹⁶ Las mutaciones encontradas en la familia de proto-oncogenes RAS son una de las causas más comunes de promoción de la carcinogénesis, porque permiten la supervivencia celular alterada y la detención de la cascada de la apoptosis en las células neoplásicas o dañadas. La mutación en la que la valina es sustituida por una glicina en el codón 12 del H-RAS se ha encontrado con una frecuencia de 35 a 45% en diferentes carcinomas epidermoides cutáneos. En lesiones precursoras, como las queratosis actínicas, 16% puede poseer mutaciones en H-RAS y K-RAS.^{16,17}

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN pequeño, del cual se han descubierto más de 108 tipos que pueden dividirse en géneros como: virus alfa, beta y gamma; la mayor parte son cutáneos. Diversos tipos de cáncer no melanoma y lesiones precancerosas se han relacionado directamente con ellos, y si se agrega un estado de inmunosupresión de los pacientes, los cuadros resultarán más fáciles de inducir. El ejemplo clásico de estas alteraciones lo representa la epidermodisplasia ve-

rruciforme. En cualquier caso, con o sin genodermatosis, la radiación solar juega un papel muy importante en la aparición de carcinomas escamosos, ya que se relaciona la acción viral contra las mutaciones acumuladas en TP53 casi en 60% de los carcinomas y en 43% de las lesiones premalignas (Figura 2).

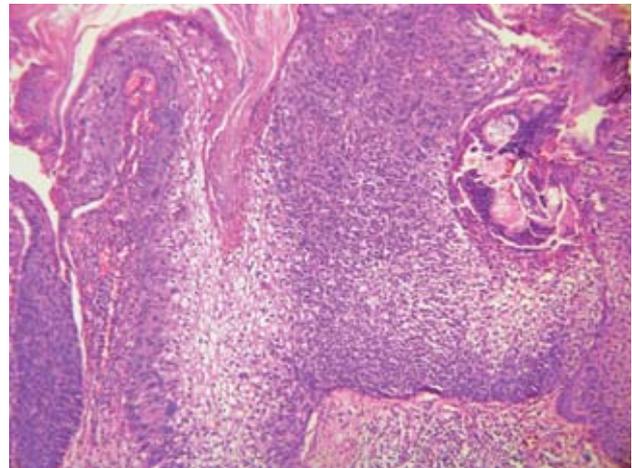


Figura 2. Tinción de hematoxilina y eosina. Carcinoma epidermoide bowenoide con células que muestran infección viral.

El VPH es más prevalente en las áreas fotoexpuestas, y algunas teorías sugieren que la inmunosupresión inducida por la radiación ultravioleta incrementa el riesgo de infección por VPH, estas situaciones son cofactores en la carcinogénesis al estimular la división celular, inhibir la apoptosis por mediación de la radiación UV y posiblemente por la permisión en la replicación del VPH.^{1,4,18-20}

Se ha demostrado también que la oncoproteína E6 promueve la degradación del TP53, por lo que el umbral para la aparición de tumores es bajo.^{20,21}

INMUNOSUPRESIÓN

La cantidad de pacientes con algún grado de inmunosupresión ha ido en aumento a lo largo de los años, debido a enfermedad (como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o la leucemia linfoide crónica) o a medicamentos administrados (inmunosupresores después de un trasplante). La principal alteración a largo plazo en pacientes transplantados es la aparición de cáncer cutáneo no melanoma, el carcinoma epidermoide es el más frecuente en este grupo. Este fenómeno ocurre en los pacientes con infección por VIH, en quienes la agresividad de la presen-

tación del tumor incluso es mayor. A los efectos propios de la inmunosupresión crónica se agrega la facilidad con que estos sujetos sufren infección por VPH, lo que sugiere que los queratinocitos crónicamente infectados con VPH son sumamente susceptibles a la degeneración maligna debido a la inactivación del control de la fase G1 del ciclo celular por las proteínas E6 y E7 del VPH. Por lo general, se establece que la afección de pacientes inmunosuprimidos por el carcinoma epidermoide origina tumores de presentación agresiva, de rápido crecimiento y muy alto potencial de metástasis regionales y distantes.²²⁻²⁴

CARCINÓGENOS QUÍMICOS Y FÍSICOS

Los rayos X, Grenz y gamma tienen el potencial de causar carcinomas epidermoides, pero no existe consenso acerca de la dosis acumulada que origina el riesgo de malignización. Asimismo, el consumo de arsénico, debido a la contaminación de agua de las poblaciones rurales del país, puede provocar queratosis arsenicales, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular, con capacidad invasora local grande y elevado riesgo de metástasis.

Otros carcinógenos químicos importantes son el alquitrán y sus derivados, el carbón mineral, algunos aceites minerales y derivados de combustión de material orgánico, que por su exposición aérea o tópica crónica tienen la capacidad de provocar carcinogénesis cutánea.^{1,9}

TRASTORNOS CRÓNICOS

Se incluyen en este rubro las cicatrices, las úlceras crónicas, las quemaduras, los procesos inflamatorios de larga evolución y algunos padecimientos infecciosos que provoquen estadios prolongados de inflamación granulomatosa y reparación lenta y progresiva, como fistulas crónicas, osteomielitis, tuberculosis cutánea (lupus vulgar o tuberculosis ulcerativa), etc. No se ha especificado la razón por la que existe este alto riesgo, pero se deduce que los factores de crecimiento celular implicados, la reparación crónica y las moléculas que intervienen en la cicatrización de larga evolución y en la inflamación crónica inducen la diferenciación queratinocitaria alterada.

ANGIOGÉNESIS TUMORAL

La angiogénesis es un factor fundamental en el crecimiento neoplásico; los tumores no son capaces de sobrepasar 1 a

2 mm³ sin desarrollar nuevos vasos, por tanto, estas neoplasias deben producir factores angiogénicos en un estadio temprano dentro del proceso de la oncogénesis cutánea. Asimismo, los cambios en las células del estroma, el tejido que rodea a las neoplasias y las células inflamatorias, que permiten la acción del fenotipo angiogénico, claramente requieren la acción de sustancias que posibiliten la formación de vasos; un ejemplo muy claro lo representa el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); existen otras moléculas esenciales, como el factor básico de crecimiento fibroblástico (b-FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la endotelina 1 (ET-1).^{25,26}

En condiciones normales, los tejidos de un adulto no requieren la formación de nuevos vasos sanguíneos, por lo que existe un estado de no-angiogénesis. La reparación de un tejido con daño o el crecimiento de un tumor puede conducir a la neovascularización, un estado de angiogénesis *de novo*. Existe un delicado equilibrio entre las señales inhibitorias y las activadoras de la angiogénesis que funciona como un *switch*; de tal manera que moléculas como la trombospondina 1, la angiostatina, la endostatina, la angiopoyetina 2 y otras actúan como inhibidoras de la angiogénesis, bloqueando la proliferación y migración celulares. Estas moléculas oponen su efecto a otras francamente estimuladoras, entre las que destaca el factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG), que es clave, junto con los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF 1 y 2), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-B), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la angiopoyetina 1.^{25,26}

El desequilibrio marcado en estas moléculas genera la diferencia entre el crecimiento de vasculatura con una arquitectura normal, ordenada en un tejido en reparación sano, y la formación de numerosos vasos irregulares, tortuosos, sin organización anatómica clara, característica de los tumores. Cuando los tumores crecen, las células más alejadas del principal suministro sanguíneo entran en un estado de hipoxia, induciendo la producción de sustancias angiogénicas que permiten dotar de concentraciones elevadas de oxígeno para satisfacer las altas demandas energéticas de las células en proliferación. El principal sensor de hipoxia en la célula es el factor inducible por hipoxia (HIF-1). Los genes en control del HIF-1 promueven la supervivencia celular en condiciones de bajo oxígeno. Para los efectos del “*switch* angiogénico”, son fundamentales dos proteínas controladas por el HIF-1: VEGF y angiopoyetina 2.^{25,27}

El momento en que se echa a andar el proceso de formación de nuevos vasos es en el que interactúa el VEGF-A con su receptor (VEGFR) en las células del endotelio vascular. La unión del ligando induce la formación de un dímero, así como la activación de la tirosinasa. Así es como el endotelio vascular incrementa la permeabilidad vascular y entra en un estado proliferativo, con migración y remodelación tisular, al tiempo que se bloquea la muerte celular y los pericitos que recubren los vasos permiten la aparición de “yemas” vasculares.²⁸⁻²⁹ En la angiogénesis tumoral esta diferenciación es anárquica, los pericitos no se asocian de manera adecuada, lo que origina vasos tortuosos y de tamaño excesivamente grande, así como una dependencia descomunal del VEGF-A para el mantenimiento de la red vascular.^{26,27}

Aunado a lo anterior, p53 en un estado normal y de equilibrio es un importante regulador del *switch* angiogénico: reprime la expresión de proteínas proangiogénicas, como VEGF-A, metaloproteína 1 de matriz extracelular, ciclooxigenasa 2 y HIF-1, y es un activador de las proteínas antiangiogénicas, como la trombospondina 1. Con esto las alteraciones en p53 pueden inclinar la balanza hacia el lado proangiogénico, ya sea porque revierten la progresión de elementos proangiogénicos o porque desactivan los antiangiogénicos.^{25,27}

En los últimos años se ha establecido que la expresión del VEGF y el grado de diferenciación en el carcinoma epidermoide son notables, con significado estadístico e inversamente proporcionales: a mayor expresión de VEGF, menor diferenciación; por tanto, el grado de invasión y agresividad en el tejido aumenta (Figura 3).^{28,30,31}

MODULACIÓN DEL CRECIMIENTO TUMORAL EN EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE POR EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

Otro punto muy importante en la fisiopatología del carcinoma epidermoide es la expresión y sobreexpresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es un receptor transmembrana de actividad tirosinasa implicado en las vías de apoptosis que se manifiesta incluso en 80% de los tumores que tienen un comportamiento agresivo y variantes histopatológicas infiltrativas.^{16,17}

El receptor para el factor de crecimiento epidérmico es un receptor transmembrana perteneciente a la familia

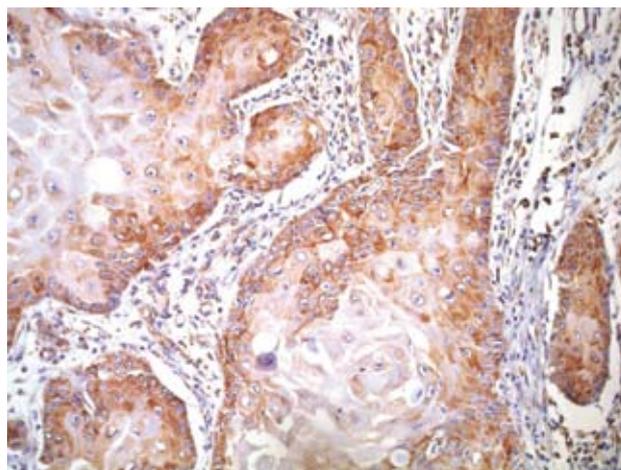


Figura 3. Inmunoperoxidasa para VEGF-A. Expresión citoplásmica y de membrana celular en más de 50% de las células tumorales de un carcinoma epidermoide bien diferenciado.

ErbB de las tirosinasa, que transduce señales intra y extracelulares, interviniendo en numerosos procesos que afectan la evolución tumoral, su crecimiento, progresión, diferenciación, inhibición de la apoptosis y extensión metastásica. Tiene 11 diferentes ligandos extracelulares, incluidos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor transformador de crecimiento alfa (TGF- α), la beta-celulina, la anfirregulina, eprirregulina y neuregulina, entre otros.^{32,33} Cuando se activa coordina otros genes responsables de la regulación del crecimiento celular.

En el carcinoma epidermoide cutáneo, el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se ha observado sobreexpresado en un intervalo que varía, dependiendo de la serie, de 40 a 80% en pacientes con afección en cabeza y cuello, lo que al parecer se debe a un aumento de la transcripción del mismo. Varios autores mencionan que la sobreexpresión del EGFR se correlaciona con mayor probabilidad de recidiva y tendencia a la agresividad de los tumores pese al tratamiento (Figura 4).^{32,33} La cascada generada por el receptor para el factor de crecimiento epidérmico da lugar a la activación de la vía originada por la proteincinasa activada por mitógenos (MAPK), que culmina en la traslocación nuclear de las cinasas reguladas por activaciones extracelulares (ERK 1 y 2) y las acciones nucleares que desencadenan mecanismos, como la potenciación de la motilidad celular, cambios en el citoesqueleto y aumento en la producción de las enzimas que modifican la matriz extracelular. Esto

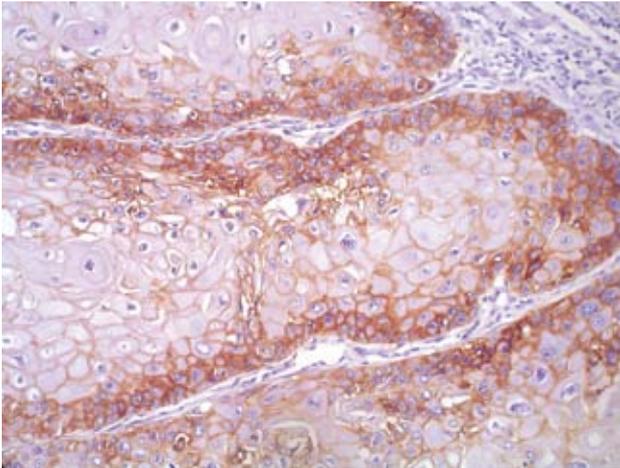


Figura 4. Inmunoperoxidasa para factor de crecimiento epidérmico. Expresión de membrana y citoplásmica en carcinoma epidermoide bien diferenciado.

tiene relevancia dada su capacidad de originar metástasis a distancia o linfáticas locorreccionales.³⁴

La expresión del receptor para el factor de crecimiento epidérmico aumenta no sólo en el tejido tumoral —y es el factor pronóstico convencional—, sino también en el epitelio adyacente aparentemente sano, lo que es resultado de un fenómeno conocido como “campo de cancerización” que genera alteraciones acumulativas, genotípicas y fenotípicas que producen recidiva tumoral y múltiples tumores.^{33,34}

REFERENCIAS

1. Nguyen TH, Yoon J. Squamous cell carcinoma. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, editors. *Cancer of the skin*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;133-150.
2. Ridkly TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:484-501.
3. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular. Guía de recomendaciones 2005:19-25.
4. Hernández-Martín A, Echeverría-Iturbe C. Carcinoma espinocelular. *Piel* 2003;18:364-376.
5. Veness MJ. Defining patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47:28-33.
6. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:S4-7.
7. Bagheri MM, Safai B. Cutaneous malignancies of keratinocytic origin. *Dermatol Clin* 2001;19:244-252.
8. Runger TM, Epe B, Moller K. Processing of directly and indirectly ultraviolet-induced DNA damage in human cells. *Recent Results Cancer Res* 1995;139:31-42.
9. Scheinfeld N, de Leo VA. Etiological factors in skin cancers: Environmental and biological. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, editors. *Cancer of the skin*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;61-70.
10. Owens DM. p53, chemokines and squamous cell carcinoma. *J Clin Invest* 2007;117:1752-1755.
11. Hughes JH, Roninson RA. p53 expression in Bowen's disease and microinvasive squamous cell carcinoma of the skin. *Mod Pathol* 1995;8:526-529.
12. Barzilai A, Lyakhovitsky A, Trau H, Fogel M, Huszar M. Expression of p53 in the evolution of squamous cell carcinoma: Correlation with the histology of the lesion. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:669-676.
13. Bénard J, Douc-Rasy S, Ahomadegbe JC. TP53 family members and human cancers. *Human Mutation* 2003;21:182-191.
14. Sánchez-Jiménez J, Gómez-Angel D, Galera-Ruiz H. Valor pronóstico del parámetro inmunohistoquímico p53 en los estadios I y II del carcinoma epidermoide en lengua móvil. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2003;25:280-287.
15. Goldman GD. Squamous cell cancer: a practical approach. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:80-95.
16. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA. Gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991;4(3):196-202.
17. Spencer JM, Kahn SM, Jiang W. Activated ras genes occur in human actinic keratosis, premalignant precursors to squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1995;131:796-800.
18. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin-cancers: A review. *Am J Dermatopathol* 2009;31:561-573.
19. Riddel C, Rashid R, Val T. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: A Review. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1147-1153.
20. Gormley RH, Groft CM, Miller CJ Kovarik CL. Digital squamous cell carcinoma and association with diverse high risk human papillomavirus types. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:981-985.
21. Scheffer M, Werness BA, Huibregtse JM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129-1136.
22. Veness MJ. Defining patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 2006;47:28-33.
23. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-17.
24. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency vi rus. *Arch Dermatol* 2002;138:758-763.
25. Laque V, Hoang V, Nguyen A, Kelly KM. Angiogenesis in cutaneous disease: Part II. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:945-958.
26. Stadler ME, Patel MR, Couch ME, Hayes DN. Molecular biology of head and neck cancer: risks and pathways. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:1099-1124.
27. Amábile-Cuevas CF. El concepto de “switch” en angiogénesis tumoral. *Angiogénesis Tumoral* 2009;1(1):16-23.
28. Lalla RV, Boisoneau DS, Spiro JD, Kreutzer DL. Expression of vascular endothelial growth factor receptors on tumor cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:882-888.
29. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401-410.
30. Bowden J, Brennan PA, Umar T, Cronin A. Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and

- cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Cutan Pathol* 2002;2:585-589.
31. Bock JM, Sinclair LL, Bedford NS, Jackson RE. Modulation of cellular invasion by VEGF-C expression in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:355-362.
32. Altuna-Mariezcurrera X, Algaba-Guimerá J, Wang-Rodríguez J, Weisman R, Ongkeko W. Estudio por inmunohistoquímica de la expresión de EGFR en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;55:143-146.
33. Quon H, Liu FF, Cummings BJ. Potential molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas. *Head and Neck* 2001;2:147-159.
34. Hiraishi Y, Wasa T, Nakatani K, Negoro K, Fujita S. Immunohistochemical expression of EGFR and p-EGFR in oral squamous cell carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2006;12:87-91.

EVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las mutaciones inducidas por la radiación UVB y clásicamente conocidas como mutaciones secundarias a luz ultravioleta?
 - mutaciones puntuales en aminoácidos como valina y glicina
 - mutaciones que implican bases pirimidínicas CC→TT o C→T
 - mutaciones de bases purínicas AA→GG
 - mutaciones en ARNm y ARNt en la traducción proteica
 - mutaciones de la ADN-polimerasa
- ¿Cuál es una de las acciones principales de la radiación UVA que modifica la inflamación local epidérmica y el control del crecimiento celular?
 - inducción de especies reactivas de oxígeno
 - producción de interferón gamma y TNF-alfa
 - inhibición de la reparación del ADN
 - estimulación de producción de fosfolipasa A y lipofosfolipasa
 - activación de la vía ligando FAS-caspasas
- Acción principal de la proteína p53 en respuesta al estrés celular:
 - activación de la vía carcinogénica a través de una respuesta acelerada de la replicación celular
 - inhibición de la diferenciación queratinocitaria con destrucción de células alteradas por medio de células NK
 - estimulación de la producción de especies reactivas de oxígeno que destruyan las células alteradas
 - bloqueo de la vía de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de las células alteradas
 - suspensión del ciclo celular antes de la replicación del ADN e inducción de apoptosis de células dañadas
- ¿Cuál es la consecuencia fundamental de las mutaciones en la familia de protooncogenes RAS a nivel celular?
 - promoción de la carcinogénesis a través de cambios en la bomba de sodio-potasio ATP-asa
 - supervivencia celular alterada y detención de la cascada de apoptosis por medio de GTP-asas
 - inducción de una reparación celular acelerada por medio de producción de polimerasas de ADN y ARN
 - fomento de la replicación del ADN por medio de activación de helicasas y girasas de ADN
 - síntesis acelerada de proteínas anómalas a nivel ribosómico por medio de inducción de la traducción proteica
- ¿Cuál es uno de los mecanismos más importantes de la carcinogénesis mediada por infección por VPH?
 - activación de oncoproteínas E6/E7, con degradación de la función de la proteína p53 nativa
 - promoción de la carcinogénesis por integración del ADN viral al ADN humano con formación de mutaciones proteicas
 - la oncoproteína E6 promueve la menor tolerancia a la acción de la radiación ultravioleta B
 - el VPH induce un estado de inmunosupresión prolongada con arresto de la replicación del ADN
 - inactivación de la vía de las caspasas y del factor de necrosis tumoral tipo alfa

6. ¿Cuál es el mecanismo postulado para la susceptibilidad a la carcinogénesis en los queratinocitos crónicamente infectados por VPH?
- interacción con los fotoproductos y dímeros de ciclobutano a nivel nuclear
 - inducción de la degradación acelerada del ADN a nivel nuclear
 - inactivación del control de la fase G1 del ciclo celular por las proteínas E6 y E7 del VPH
 - degradación progresiva de la proteína p53 y suspensión de su acción antitumoral
 - intervención en el ciclo de replicación del ADN y de las fases tempranas de la mitosis
7. Mecanismo propuesto para la carcinogénesis en los trastornos inflamatorios y de cicatrización crónica:
- alteración de la diferenciación queratinocitaria secundaria a moléculas inflamatorias y factores de crecimiento implicados en la remodelación tisular
 - focos de displasia queratinocitaria secundarios a traumatismo crónico y tratamientos agresivos
 - mutaciones de las bases pirimidínicas del ADN originadas por la cascada crónica de moléculas de la inflamación
 - hiperplasia pseudoepiteliomatosa estimulada crónicamente por el infiltrado linfoplasmocitario
 - alteración del equilibrio local del infiltrado de CD4+/CD8+ en las zonas cicatriciales
8. Límite de crecimiento de los tumores antes del inicio de la angiogénesis tumoral
- 1 a 2 cm²
 - 5 mm²
 - 3 a 4 mm³
 - 1 a 2 mm³
 - 2 a 4 cm²
9. Mencione dos moléculas inductoras de la angiogénesis además del VEGF
- trombospondina y factor transformador de crecimiento beta
 - factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y endotelina 1 (ET-1)
 - Interleucina 8 y angiotrofina
 - Factor inducible por hipoxia 1 y factor de necrosis tumoral alfa
- e) Eritropoyetina y factores de remodelación tisular
10. ¿Cuál es el estado normal de la angiogénesis en la vida adulta?
- siempre está activa y se acelera con la remodelación secundaria a heridas o traumatismos
 - existe un equilibrio positivo hacia la remodelación frecuente de los vasos rotos y de los tejidos que sufren necrosis
 - tiene periodos de actividad cuando los epitelios sufren recambio y en la remodelación ósea es continua
 - tiene periodos de inactividad debido a regulación negativa por parte de los fibroblastos y se activa en caso de estados inflamatorios
 - existe un estado permanente de no-angiogénesis, que se interrumpe sólo en caso de estímulo de reparación tisular
11. En la angiogénesis tumoral, la formación de estructuras vasculares se distingue por:
- formación de yemas vasculares bien organizadas con pericitos periféricos.
 - diferenciación de células endoteliales en varios focos que confluyen originando vasos nuevos
 - diferenciación anárquica con vasos tortuosos e hiperplasia de pericitos
 - células endoteliales anaplásicas francas con brotes de yemas arborescentes
 - pericitos con núcleos pleomórficos e hipercromáticos y múltiples hendiduras vasculares atípicas
12. ¿Cuál es la acción de p53 con respecto al control de la angiogénesis en la normalidad?
- reprime la expresión de proteínas como VEGF-A y metaloproteína 1 de matriz extracelular
 - favorece la liberación de ciclooxigenasa 2 y factor inducible por hipoxia
 - promueve la modulación vascular a través de inhibición de la apoptosis de células endoteliales
 - promueve la síntesis controlada de endotelinas y moléculas de adhesión intercelular
 - inhibe la remodelación extracelular del estroma y bloquea la acumulación de glucosaminoglucanos

13. ¿Cuál es la relación entre la expresión de VEGF y el carcinoma epidermoide?
- si existe disminución de la expresión de VEGF, el carcinoma epidermoide tiene un comportamiento agresivo
 - hay una relación directamente proporcional entre la agresividad y la expresión de VEGF
 - relación inversamente proporcional entre expresión incrementada de VEGF y menor grado de diferenciación
 - se encuentra en fase de hipótesis, no se ha corroborado la relación entre VEGF y el grado histológico del carcinoma
 - no existe asociación estadísticamente significativa
14. ¿A qué familia pertenece el receptor para el factor de crecimiento epidérmico?
- es un receptor transmembrana perteneciente a la familia ErbB de las tirosincinasas
 - es un receptor de superficie perteneciente a la familia de las moléculas de adhesión tipo ICAM
 - es una proteína transmembrana relacionada con la familia de las quimiocinas
 - es una proteína de superficie relacionada con el GMP-cíclico
 - es un receptor nuclear perteneciente a la familia de las endotelinas
15. Porcentaje reportado en la bibliografía de sobreexpresión de EGFR en carcinoma epidermoide:
- más de 90% de todos los tumores
 - 30% de los casos de carcinoma invasor
 - 40 a 80% de los casos
 - menos de 20%
 - sólo es positivo en carcinomas agresivos
16. Existe un fenómeno en la génesis del carcinoma epidermoide que implica la acumulación de las mutaciones diversas y cambios genéticos en una zona anatómica periférica al tumor denominada:
- zona de mutaciones puntuales
 - campo de cancerización
 - zona de fotodaño crónico
 - campo de alteraciones genotípicas
 - displasia multifocal
17. En el campo de cancerización existen modificaciones genotípicas y fenotípicas que pueden favorecer dos fenómenos:
- la recidiva pronta del tumor pese al tratamiento adecuado y tumores periféricos de la misma estirpe
 - menor grado de diferenciación de los tumores con un porcentaje más alto de metástasis a distancia
 - tumores altamente agresivos y poco diferenciados, con poca capacidad metastásica
 - metástasis locorreionales al mismo tiempo que se forma el tumor
 - varias estirpes histopatológicas y un tumor primario más agresivo
18. ¿Cuál es la función principal del gen p53 (TP53)?
- codifica una red de proteínas inductoras de muerte celular en los tumores y en las células infectadas por virus
 - produce una proteína que en realidad es un factor de transcripción: p53, la cual está implicada en la reproducción y muerte celular normal
 - coordina la transcripción de proteínas bcl-2 y p63 que controlan la capacidad tumoral en un huésped inmunodeprimido
 - produce una cascada de activación que se desencadena por las caspasas en la apoptosis
 - induce la producción de proteínas derivadas de las cadenas oxidativas que producen muerte y lisis tumoral
19. ¿Qué ocurre cuando no existe una acción adecuada del control de p53?
- las células con daño al ADN son incapaces de repararlo y de realizar una adecuada replicación, acumulando el daño que las llevará a su transformación neoplásica
 - hay una sobreproducción de cambios ligados a la apoptosis que llevan a los epitelios y tejidos implicados a sufrir lisis progresiva y mal control tumoral
 - los queratinocitos tienen mayor estimulación en su ciclo celular y ocurre hiperproliferación acelerada de capa espinosa y basal

- d) existe reparación acelerada del ADN y roturas espontáneas, lo que conduce a mayor cantidad de mutaciones puntuales
 - e) hay una disminución en la transcripción proteica y acumulación de moléculas anormales en el núcleo celular
20. ¿Qué implica que un tumor induzca la producción de enzimas de modificación de la matriz extracelular?
- a) que puede ser fácilmente eliminado por la capacidad lítica de las mismas
 - b) que tiene mayor capacidad metastásica y de extensión locorregional
 - c) que puede ser blanco de terapéutica dirigida anti-enzimática
 - d) que tiene capacidad de generar angiotropismo y neurotropismo
 - e) que es posible delimitarlo con quimioterápicos locales

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2013, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

Dermatología Revista Mexicana
José Martí 55, colonia Escandón, CP 11800, México, DF.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 31 de enero de 2014.