



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Seqüeles dentals en adolescents sotmesos a tractament oncològic durant la primera infància

Judit Rabassa Blanco

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona
Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

TESI DOCTORAL

SEQÜELES DENTALS EN ADOLESCENTS SOTMESOS A TRACTAMENT ONCOLÒGIC DURANT LA PRIMERA INFÀNCIA

DOCTORANDA

JUDIT RABASSA BLANCO

DIRECTORS

PROF. DR. JAUME MIRANDA i RIUS

DR. LLUÍS BRUNET i LLOBET



Desembre, 2022

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona
Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

TESI DOCTORAL

SEQÜELES DENTALS EN ADOLESCENTS SOTMESOS A TRACTAMENT ONCOLÒGIC DURANT LA PRIMERA INFÀNCIA

Memòria de tesi doctoral presentada per **JUDIT RABASSA BLANCO**
per optar al grau de doctor/a per la Universitat de Barcelona

DIRECTORS

PROF. DR. JAUME MIRANDA i RIUS

Doctor en Medicina i Cirurgia. UB
Professor Agregat de Periodòncia
Departament d'Odontoestomatologia. UB

DR. LLUÍS BRUNET i LLOBET

Doctor en Medicina i Cirurgia. UB
Coordinador de la Secció d'Odontopediatria
Servei d'Odontologia Hospital Sant Joan de Déu. UB

Desembre, 2022

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona
Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

Els directors/tutor Dr. Lluís Brunet Llobet i Prof. Jaume Miranda Rius d'aquesta tesi doctoral titulada: «Seqüeles dentals en adolescents sotmesos a tractament oncològic durant la primera infància» donen el vist i plau a la doctorand, Judit Rabassa Blanco per la seva presentació.

Vist i plau del/s director/s o de la/es directora/es



Dr. Jaume Miranda i Rius



Dr. Lluís Brunet i Llobet

El/la doctorand/a



Judit Rabassa Blanco

Desembre, 2022

«El que coneixem és una gota,
el que no coneixem un oceà»

Isaac Newton (1643-1727)

Físic i matemàtic

AGRAÏMENTS

Al Dr. Jaume Miranda Rius i al Dr. Lluís Brunet Llobet, directors d'aquesta tesi doctoral, per la seva incondicional ajuda i dedicació i per haver-me guiat en l'elaboració d'aquest treball d'investigació tan apassionant.

Al Dr. Alejandro Rivera Baró, cap de servei d'odontologia i ortodòncia de l'Hospital Sant Joan de Déu, pel seu compromís i implicació.

Al Prof. Dr. Joan Ramon Boj, catedràtic d'universitat, per permetre'm desenvolupar la meva activitat docent com a professora associada mèdica.

A la Dra. Carla Olave Pichon i la Dra. Fernanda Moreno Scheel, màsters d'odontopediatria, pel seu recolzament en la recollida de dades clíniques.

A la Dra. María Genoveva Correa Llano i la Dra. Paula Marcote Sinclair del servei d'oncologia de l'Hospital Sant Joan de Déu, per la valuosa contribució en tot lo relatiu a la seva àrea de coneixement.

Al Dr. Sol Balsells Mejía, especialista en bioestadística de la Fundació per a la Recerca i Docència Sant Joan de Déu, per les seves aportacions en l'anàlisi de totes les dades.

A la resta d'investigadors/es del grup «*Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics & Periodontal Medicine Research Group*» de l'IRSJD; pel seu compromís amb la recerca, la innovació i la transferència de coneixement.

Als companys i amics del servei d'Odontologia de l'Hospital Sant Joan de Déu, pel seu suport.

A la meva família, sobretot als meus pares Josep i Pepi, per haver sabut infondre'm l'esperit de lluita i perseverança, per la seva paciència i pel seu recolzament al llarg de tots els meus anys de formació acadèmica.

A la resta d'amics i amigues que m'han animat i acompanyat durant el desenvolupament d'aquesta tesi doctoral.

A tots ells i elles, moltes gràcies!

ÍNDEX

ÍNDIX

1. ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI	17
2. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	21
3. ESTAT DE LA QÜESTIÓ	27
3.1. El càncer	27
3.2. Biologia i patologia del càncer	29
I. Característiques de les cèl·lules cancerígenes	29
i. Autonomia proliferativa.....	29
ii. Resistència a senyals antiproliferatius	33
iii. Evasió de la mort cel·lular programada.....	37
iv. Potencial de replicació il·limitat.....	39
v. Neovascularització del tumor.....	41
vi. Invasió i metàstasi	44
3.3. Etiologia del càncer.....	46
i. Mutació puntual.....	47
ii. Mutacions hereditàries o de la línia germinal	47
iii. Mutacions adquirides o somàtiques	48
I. Epigenètica	51
II. Agents cancerígens.....	52
3.4. Tipologies de càncer.....	54
3.5. Diagnòstic del càncer	56
I. Proves de diagnòstic per la imatge	56
II. Biòpsia.....	59
III. Biomarcadors	61
IV. Diagnòstic molecular	68

3.6. Tractament del càncer	70
I. Tractament mecànic	71
i. Cirurgia	71
II. Tractament físic	71
i. Radioteràpia	72
ii. Teràpia fotodinàmica	74
iii. Hipertèrmia.....	74
III. Tractament químic	75
i. Quimioteràpia	75
a. Agents modificadors de l'ADN.....	76
b. Antimetabòlits	77
c. Verins del fus mitòtic	77
d. Inhibidors de la topoisomerasa	78
e. Antibiòtics citotòxics	79
ii. Teràpia dirigida.....	80
iii. Teràpia hormonal.....	83
IV. Tractament biològic	84
i. Immunoteràpia.....	84
ii. Tecnologia CRISPR-Cas9.....	90
iii. Trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques o medul·la òssia (TCMH)/TMO)	90
3.7. Pronòstic del càncer	91
3.8. Particularitats del càncer infantil	95
3.9. Seqüeles dentals del tractament oncològic	97
a. Període d'iniciació o etapa de brot	98
b. Període de proliferació o etapa de casquet.....	99
c. Període d'histodiferenciació o de campana.....	101
d. Període de morfodiferenciació	103
e. Període d'aposisió.....	104

4. HIPÒTESIS DE TREBALL	113
5. OBJECTIUS.....	117
6. MATERIAL I MÈTODE	121
I. Criteris d'inclusió.....	127
II. Criteris d'exclusió	127
III. Consentiment informat.....	127
IV. Variables estudiades.....	133
V. Anàlisi estadístic.....	139
7. RESULTATS	141
I. Estadística descriptiva.....	141
II. Estadística comparativa.....	149
i. Relació entre l'edat d'inici del tractament oncològic i les lesions dentals	149
ii. Relació entre la durada del tractament oncològic i les lesions dentals	149
iii. Relació entre el tipus de fàrmac quimioteràpic i les lesions dentals.....	152
iv. Relació entre el tipus de teràpia oncològica i les lesions dentals.....	155
8. DISCUSSIÓ	161
9. CONCLUSIONS	171
10. ANNEX	175
11. BIBLIOGRAFIA.....	191

ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

1. ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format clàssic amb 1 article annexat.

Rabassa-Blanco J, Brunet-Llobet L, Marcote-Sinclair P, Balsells-Mejía S, Correa-Llano MG, Miranda-Rius J. Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood [published online ahead of print, 2022 Jul 16]. *Oral Dis.* 2022;10.1111/odi.14317. doi:10.1111/odi.14317

Factor d'impacte: 4.068

Quartil: Q1

Àrea de coneixement segons JCR: Dentistry, Oral Surgery & Medicine

INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

2. INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

El càncer infantil està englobat per nombrosos tipus de tumors que es desenvolupen en aquest grup de població. Els càncers amb major prevalença en nens a nivell mundial són: leucèmies (28,8%), tumors del sistema nerviós central (SNC) (24%), limfomes (11,2%) i altres tipus (36%). És una de les principals causes de mortalitat durant la infància i l'adolescència. En general, el càncer infantil no es pot prevenir ni detectar per cribratge. A diferència del que succeeix en el càncer en pacients adults, es desconeixen les causes de la immensa majoria dels casos de càncer infantil. Els tractaments habituals són la quimioteràpia, la cirurgia i/o la radioteràpia. ^(1,2)

La taxa de supervivència del càncer infantil s'ha incrementat notablement en els darrers anys. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) a nivell global 400.000 infants pateixen aquesta malaltia. Les dades recollides per l'Associació Espanyola contra el Càncer (AECC), mitjançant el seu Observatori i Registre Nacional de Tumors Infants (RETI-SEHOP) revela que en el territori espanyol 1006 infants de 0 a 14 anys són diagnosticats anualment de càncer infantil, amb una prevalença a 5 anys de 2.052 casos. ⁽³⁾

El 2019, la taxa de supervivència dels infants menors de 14 anys amb càncer a Espanya superava el 80% mentre que els països amb menys ingressos no arribava al 30%. Cal destacar que l'any 1980 la supervivència havia sigut del 55% als cinc anys, el que suposa un increment del 45% en les últimes quatre dècades. ⁽³⁾ Això ha comportat un augment en l'aparició de seqüeles sistèmiques com les insuficiències cardíaques, la toxicitat cardiopulmonar, la neurotoxicitat, la nefrotoxicitat, els trastorns hormonals i la infertilitat. Principalment això és degut a un diagnòstic precoç i a l'avenç de la teràpia oncològica pediàtrica. Com a conseqüència, a mesura que la supervivència d'aquests pacients s'ha anat incrementant, també ho ha fet el coneixement sobre les seqüeles dentals i cranio-maxil·lofacials que, secundàries al tractament antineoplàsic, solen aparèixer tardanament en la dentició permanent. ⁽⁴⁾

Els pacients menors de cinc anys que reben tractament anticancerós tenen un major risc de presentar alteracions en el desenvolupament dental i el creixement cranio-maxil·lofacial. De fet, tant la radioteràpia com la quimioteràpia interfereixen en l'odontogènesi inhibint directament l'activitat mitòtica dels odontoblasts i ameloblasts. Els pacients pediàtrics són especialment vulnerables als efectes d'aquestes teràpies oncològiques afavorint l'aparició d'alteracions dentals en la dentició definitiva com: les agenèsies, la microdòncia, l'escurçament radicular, el taurodontisme i els defectes del desenvolupament de l'esmalt (DDE). ⁽⁴⁻¹⁴⁾

Aquest estudi vol contribuir a identificar i aprofundir en el coneixement de les possibles seqüeles dentals en la dentició definitiva que presenten els pacients oncològics infantils que reben teràpia oncològica durant la primera infància. A més a més, els resultats ens permetran interrelacionar els diferents tipus de tractaments (dosis de radioteràpia i agents quimioterapèutics administrats) *versus* els tipus i la severitat de les alteracions dentals. D'aquesta manera, els resultats del nostre treball generaran informació útil per millorar els coneixements i poder informar als pares, cuidadors o tutors legals d'aquestes possibles seqüeles dentals durant el desenvolupament de les dents.

L'Hospital Universitari Sant Joan de Déu (HSJD) juntament amb el nou SJD Pediatric Cancer Center Barcelona serà un dels centres de referència més grans a nivell europeu pel tractament del càncer infantil i alhora millorar l'atenció odontològica d'aquests pacients. <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/pediatric-cancer-center-barcelona>.

La nostra vinculació al servei d'odontologia hospitalària ens permet aprofitar un context ideal per establir sinèrgies amb altres serveis clínics i potenciar un enfocament multidisciplinari que involucri oncòlegs, odontopediatres i altres professionals de la salut per obtenir un bon maneig dels infants amb càncer, abans, durant i després del tractament oncològic. És essencial monitoritzar-los i detectar precoçment aquestes alteracions dentals per tal de promoure un pla de tractament preventiu.

Tanmateix, volem destacar que el 2017 vam ser formalment acreditats com a grup d'investigació emergent per l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca AGAUR-SGR/GRE453. L'agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de

Recerca (AGAUR) va ser creada l'any 2001, i és un instrument de la Generalitat de Catalunya per donar servei i suport a les persones i a les institucions que constitueixen el sistema universitari i de recerca a Catalunya. Diversos facultatius sèniors del servei d'odontologia estem vinculats al Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD) a través del grup: «*Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics, and Periodontal Medicine Research Group*».

El maneig odontològic de pacients amb patologies generals sovint requereix d'un tractament integral. En un àmbit hospitalari hi ha una estreta relació entre l'odontologia i altres especialitats medicoquirúrgiques. Certament, poder oferir un servei d'interconsultes odontològic en l'àmbit de l'assistència hospitalària contant amb el suport de la història clínica és cabdal; sobretot per a procediments com la cirurgia oncològica, la radioteràpia, la quimioteràpia, els transplantaments i la cirurgia cardiovascular. Aquestes valoracions odontològiques redundaran en una millora en la qualitat de vida del pacient durant la malaltia i permetran prevenir complicacions intraoperatòries i/o en el període posterior als procediments. Conseqüentment, s'haurà de treballar perquè a les facultats els odontòlegs incrementin els seus coneixements de medicina i els metges incorporin més coneixements relacionats amb l'odontologia.

ESTAT DE LA QÜESTIÓ

3. ESTAT DE LA QÜESTIÓ

3.1. EL CÀNCER

La paraula càncer prové de l'observació feta per Hipòcrates fa més de 2.300 anys en el que les venes llargues i disteses que s'irradien d'alguns tumors de mama semblen les extremitats d'un cranc. D'aquí va sortir-ne el terme *Karkinoma* en grec i, més tard, *cancer* en llatí. ⁽¹⁵⁾ El càncer és un grup de més de 100 malalties que es caracteritza pel creixement d'un teixit nou —neoplàsia— derivat d'un canvi que es produeix dins d'una cèl·lula, això comporta una desregulació de les seves funcions i condueix a una proliferació cel·lular. ^(15,16) Tot i que el càncer es pot desenvolupar en pràcticament qualsevol dels teixits del cos, i cada tipus de càncer té les seves característiques úniques, els processos bàsics són força similars en totes les formes de la malaltia. ⁽¹⁵⁾

Les cèl·lules són les unitats estructurals bàsiques que conformen tots els teixits i òrgans del nostre organisme. En un teixit normal, les cèl·lules responen contínuament a senyals externes que dicten quan han de dividir-se, quan han de diferenciar-se —anaplàsia— o quan han de morir —apoptosi—. A diferència de les cèl·lules normals, les cèl·lules cancerígenes no responen a aquests senyals externs que regeixen la divisió i la diferenciació cel·lular. Les cèl·lules cancerígenes presenten un creixement i proliferació descontrolats. Això es tradueix en un excés de teixit que pot donar lloc a la formació d'una massa anomenada tumor, que pot ser benigne o maligne. Un tumor cancerós és maligne quan pot créixer i propagar-se a altres parts del cos envaint els teixits circumdants, inclosos el torrent sanguini. En canvi, un tumor benigne significa que el tumor pot créixer, però no es propaga. ⁽¹⁷⁾

Una altra variació important entre les cèl·lules sanes i les cancerígenes es troba en la seva organització estructural i funcional. Les cèl·lules normals d'un òrgan estan molt ben organitzades i realitzen funcions específiques. Contràriament, les cèl·lules tumorals tenen formes anormals, es barregen de manera aleatòria i les reaccions bioquímiques intracel·lulars no estan tan ben regulades. ⁽¹⁷⁾

El desenvolupament del càncer està originat per mutacions genètiques i alteracions epigenètiques en una única cèl·lula. És un procés de diversos passos que implica múltiples mutacions i alteracions de diferents gens en l'ADN cel·lular. Els gens controlen l'activitat de les cèl·lules produint proteïnes. Les proteïnes tenen unes funcions específiques i actuen com a missatgers de la cèl·lula. Cada gen ha de tenir les instruccions correctes per sintetitzar la seva proteïna i això, permetrà que la proteïna faci la funció correcta per a la cèl·lula. Es calcula que cada cèl·lula conté 30.000 gens diferents que controlen el seu funcionament i sobretot amb quina rapidesa creix, amb quina freqüència es divideix i quant de temps viu. (17) El nombre exacte de mutacions necessàries per tal que una cèl·lula normal es converteixi en una cèl·lula totalment maligna no se sap, però probablement sigui inferior a deu. (15)

Els canvis genètics inicials confereixen a una cèl·lula la capacitat de proliferar de forma autònoma sense respondre als estímuls externs, com ara els factors de creixement, les citoquines i les hormones. Aquesta proliferació autònoma predisposa a les cèl·lules tumorals a adquirir mutacions addicionals que condueixen encara més a la supervivència i expansió selectiva de les cèl·lules malignes en el procés de creixement i progressió del tumor. (17) Si el tumor que s'ha format a partir d'aquestes cèl·lules encara es troba dins del seu teixit d'origen, s'anomena càncer *in situ*. Pot romandre contingut indefinidament. Però si algunes cèl·lules experimenten mutacions addicionals que permeten al tumor primari envair els teixits veïns i vessar cèl·lules cap a la sang o la limfa, pot establir nous tumors (metàstasis) en altres parts del cos. (15)

Finalment, convé assenyalar que alguns tipus de càncer com els sanguinis no són sòlids i per tant no formen un tumor pròpiament dit. De fet, es caracteritzen per un increment desmesurat del nombre de cèl·lules sanguínies com els glòbuls blancs i les cèl·lules plasmàtiques. Aquests càncers hematològics inclouen tant a les leucèmies com a la majoria dels tipus de limfoma i el mieloma. (15)

3.2. BIOLOGIA I PATOLOGIA DEL CÀNCER

I. Característiques de les cèl·lules cancerígenes

Les cèl·lules, normalment, es programen a través d'una xarxa complexa de circuits reguladors per controlar la seva proliferació i mantenir l'homeòstasi en un teixit o òrgan. Aquests circuits reguladors estan formats per proteïnes i enzims els quals, la seva expressió i/o activitat, està acoblada a senyals mutagènics generats per molècules extracel·lulars, com per exemple els factors de creixement (FC) i les citoquines. Les mutacions aleatòries en gens que codifiquen aquestes proteïnes poden alterar la seva expressió o activació i permetre a les cèl·lules adquirir noves capacitats que les facin canceroses.

Tot i que hi ha molts tipus diferents de càncer, tots ells adquireixen les mateixes sis característiques úniques i complementàries a mesura que avancen a través d'una sèrie d'etapes premalignes cap a càncers metastàtics invasius. Aquestes característiques o signes adquirits són: (i) autonomia proliferativa, (ii) resistència a senyals antiproliferatius, (iii) evasió de la mort cel·lular programada, (iv) potencial de replicació il·limitat, (v) neovascularització del tumor i (vi) invasió i metàstasi. ⁽¹⁸⁾

i. *Autonomia proliferativa*

La divisió cel·lular és un procés altament ordenat en el qual les cèl·lules progressen a través de quatre períodes o fases diferents. En primer lloc, les cèl·lules passen per una fase bioquímicament activa en la què es produeix la síntesi d'ARN i proteïnes, anomenada fase G_1 , període en el qual les cèl·lules creixen i es diferencien per preparar-se per a la divisió cel·lular. Aquest període dura fins que comença la síntesi d'ADN, que és quan la cèl·lula entra en fase S, i es copia o replica el material genètic. Posteriorment, segueix una tercera fase en la que continua la síntesi d'ARN i proteïnes i les cèl·lules segueixen creixent, és la fase G_2 , aquesta fase acaba quan la cromatina recentment replicada es condensa per formar cromosomes. Finalment, es produeix la mitosi, la fase M, en la qual els cromosomes duplicats se separen i després d'això ja es produeix la divisió cel·lular (Figura 1). ⁽¹⁸⁾

No obstant això, quan les condicions no són òptimes, i existeix la manca de nutrients adequats o FC, les cèl·lules surten del cicle cel·lular i entren en un estat de repòs anomenat fase G_0 . Aquestes cèl·lules poden tornar al cicle cel·lular quan les condicions esdevenen favorables. La decisió d'entrar en la fase S de síntesi d'ADN o d'anar en quiescència (fase G_0), es pren a la fase G_1 . (5)

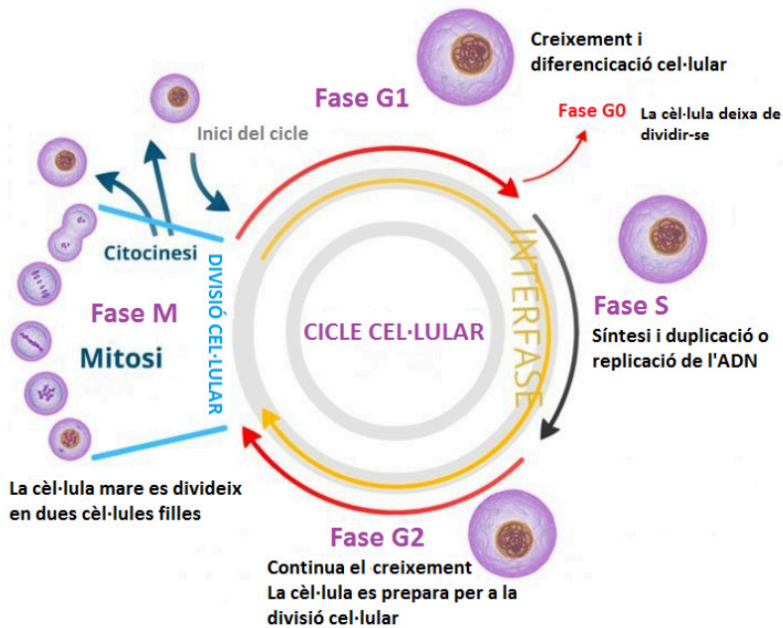


Figura 1. Fases del cicle cel·lular en qualsevol cèl·lula eucariota. Es compon de quatre etapes anomenades G1, S, G2 i M. G significa «gap» o interval i S es refereix a síntesi. La M fa referència a la mitosi. Les fases G1, S i G2 s'agrupen en una fase major denominada interfase.

Diverses proteïnes, incloses les ciclins i les quinases dependents de ciclina (CDK) (Figura 2) regulen estrictament els esdeveniments del cicle cel·lular per garantir que les cèl·lules es divideixen només quan sigui necessari i només en circumstàncies adequades. Les cèl·lules normals depenen de senyals mitogènics generades per FC com el factor de creixement derivat de plaquetes (FCDP), el factor de creixement epidèrmic (FCE), el factor de creixement dels fibroblasts (FCF) i el factor de creixement insòlit (FCI), per passar d'un estat de repòs (G_0) a un cicle proliferatiu actiu. Els FC s'uneixen als receptors transmembrana afins i transmeten els senyals mitogènics necessaris per tal que les cèl·lules de fase G_0/G_1

creixin i es comprometen amb la síntesi d'ADN, que és fonamental per a la divisió cel·lular (Figura 2). (5)

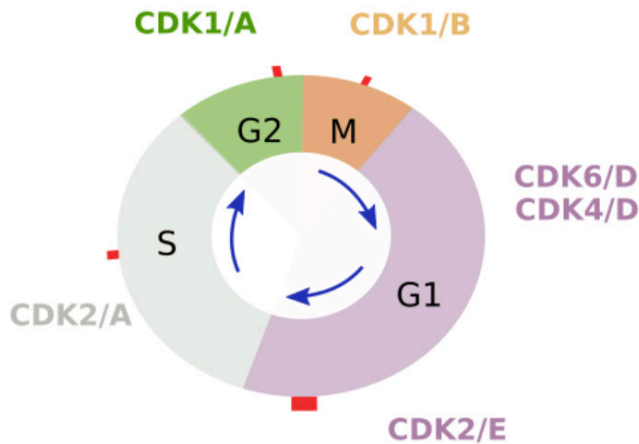


Figura 2. Diferents complexos CDK + ciclina (CDK/ciclina) que actuen en diferents fases del cicle cel·lular. Les quinases relacionades amb el cicle cel·lular són la 1, 2, 4 i 6. Cada ciclina (A, B, D, E) activa a un tipus de CDK.

Les cèl·lules normals deixen de dividir-se en absència de FC. Per contra, les cèl·lules cancerígenes es continuen dividint tant en presència com en absència d'aquests factors exògens estimulants del creixement. Aquesta autonomia proliferativa dels FC pot resultar de canvis genètics o epigenètics que alteren l'estructura o provoquen una sobreexpressió greu dels receptors dels FC. (20,21)

L'autonomia proliferativa també pot provenir d'alteracions en els components de les proteïnes que reben i processen els senyals dels receptors dels FC activats. Hi ha dues vies principals que uneixen les senyals transmembrana, la Ras/Raf/MAPK i la PI(3)K/Akt/mTOR (Figura 3). (22-24)

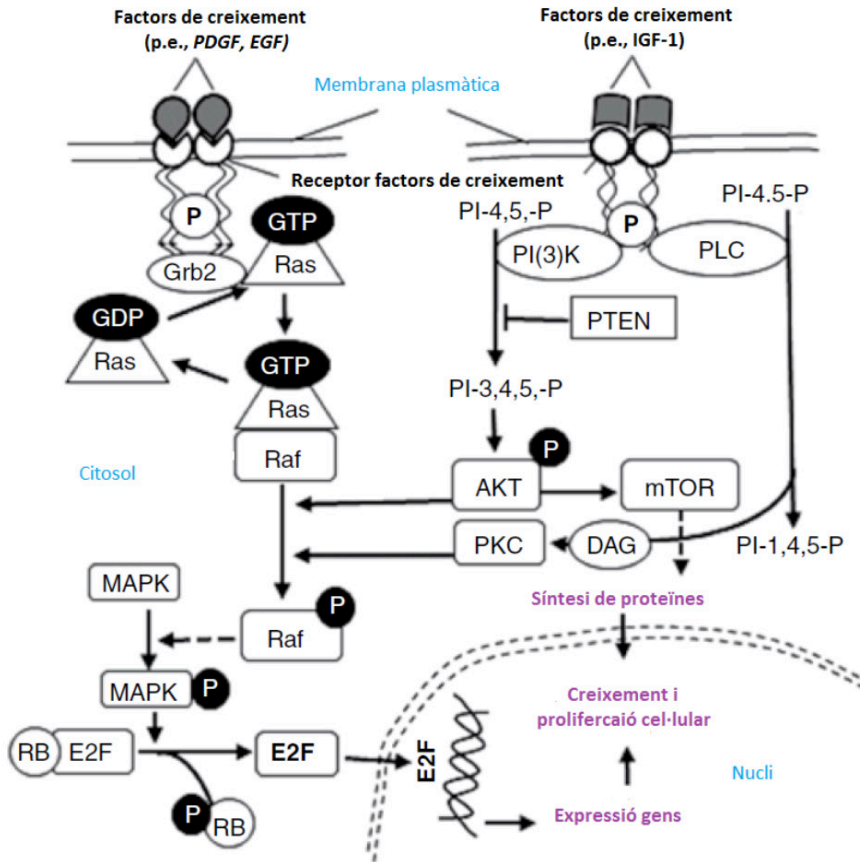


Figura 3. Visió general dels factor de creixement que estimulen les vies Ras/Raf/MAPK i PI(3)K/Akt/mTOR implicades en la regulació del creixement i proliferació cel·lular, és a dir, en la transició de la cèl·lula de la fase G_1 a la fase S. A la via Ras/Raf/MAPK, els FC, com PDGF, EGF i FGF, fosforilen la tirosina quinasa. Un cop activada es converteix en el lloc d'unió de proteïnes d'acoblament com la GFB2, que després recluta i activa proteïnes efectores, incloses Ras, Raf i MAPK. A la via PI(3)K/Akt/mTOR, els FC com IGF-1, EGF, HER2 i VEGF, un cop units a receptors lligats a la tirosina quinasa estimulen la fosfolipasa C (PLC) que converteix el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP2) en fosfatidilinositol 1,4,5 trifosfat (PIP3) i DAG i activa PI3K i PKC. Al seu torn, PI3K fosforila i activa Akt, també coneguda com proteïna quinasa B (PKB), que interactua directament amb la via Ras/Raf/MAPK.

ii. Resistència a senyals antiproliferatius

Per evitar un creixement continuat, en els teixits normals els senyals proliferatius es compensen amb múltiples senyals antiproliferatius que indueixen a la inactivitat cel·lular. Un bon equilibri entre la proliferació i la inactivitat cel·lular és essencial per l'homeòstasi dels teixits.

Els senyals antiproliferatius son induïts per molècules inhibidores del creixement, que estan presents en la superfície de contacte de les cèl·lules veïnes o dins la matriu extracel·lular. ⁽²⁵⁾ També per factors inhibidors del creixement, com el factor de creixement transformant (FCT- b), present en el microambient tissular local. ⁽²⁶⁾

El creixement i la proliferació de cèl·lules normals en un teixit es regula a través de la interacció entre la senyalització dels factors de creixement, la disponibilitat de nutrients i la densitat cel·lular. Les cèl·lules normals necessiten una quantitat d'espai mínima per expandir-se i créixer. A mesura que augmenta la concentració cel·lular, entren en contacte les unes amb les altres, el seu moviment es restringeix i deixen de créixer tot i l'abundància de nutrients i FC. Aquest procés, conegut com a densitat dependent o inhibició del creixement i proliferació per contacte, és essencial per la regulació de la multiplicació, la diferenciació i el desenvolupament dels teixits.

En la majoria dels càncers les cèl·lules són refractàries a aquest procés d'inhibició per contacte de les cèl·lules veïnes i continuen creixent i proliferant per esdevenir tumorogèniques. ⁽²⁷⁾

A més de les limitacions físiques imposades per l'adhesió cel·lular, la inhibició per contacte també implica vies de senyalització que suprimeixen la proliferació. Hippo-Yap és una d'aquestes vies de senyalització (Figura 4).

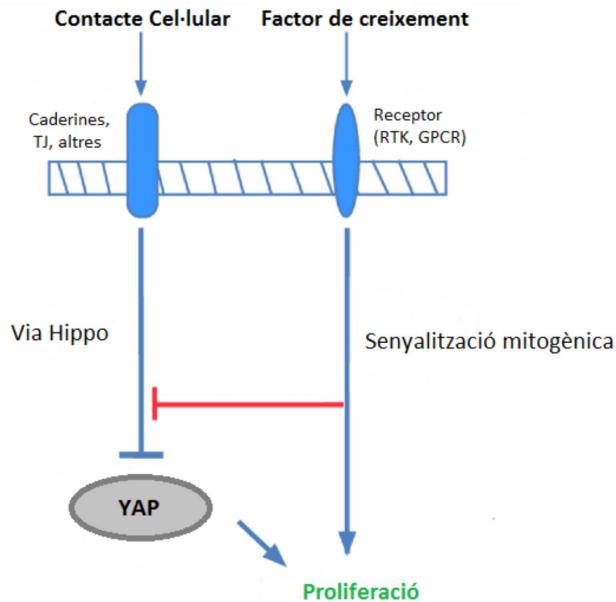


Figura 4. La via Hippo-Yap intervé en la regulació recíproca de la proliferació cel·lular mitjançant la inhibició per contacte y la senyalització mitogènica. El contacte cèl·lula amb cèl·lula estimula els receptors transmembrana com la E-caderina, el CD44 i la b1-Integrina que inhibeixen el creixement cel·lular mitjançant l'activació de la via Hippo. La proteïna YAP es troba principalment dins del nucli de cèl·lules de baix creixement i actua com un co-activador de la transcripció per estimular l'expressió de promotors del creixement i antígens apoptòtics que inclouen Ki67, c-Myc, survivina y cIAP. Quan les cèl·lules entren en contacte entre sí, la Hippo quinasa inactiva YAP i en conseqüència, la manifestació de la inhibició per contacte. Per tant, la sobreexpressió de YAP o la desregularització dels senyals de Hippo pot anul·lar la inhibició del contacte cel·lular i promoure la tumorigènesi. (28) Els factors de creixement mitogènics estimulen la proliferació però també contraresten els efectes inhibidors del creixement de la via de senyalització Hippo.

TJ, unió estreta; RTK, receptor tirosina quinasa; GPCR, receptor acoplat a la proteïna G.

Els senyals que eviten el creixement també són generades per molècules de senyalització com TGF- β . TGF- β és un potent inhibidor de la proliferació de cèl·lules epitelials i actua com un supressor tumoral. (26,29)

Els senyals que impedeixen el creixement bloquegen la proliferació de dues formes diferents; una, és forçar a les cèl·lules a entrar transitòriament a un estat de repòs (G_0) des del qual poden tornar al cicle proliferatiu quan les condicions extracel·lulars siguin propícies, i la segona, és induint la diferenciació terminal quan les cèl·lules surten definitivament del cicle proliferatiu i entren en un estat post-mitòtic com a resultat del desenvolupament cel·lular (Figura 5). (30)

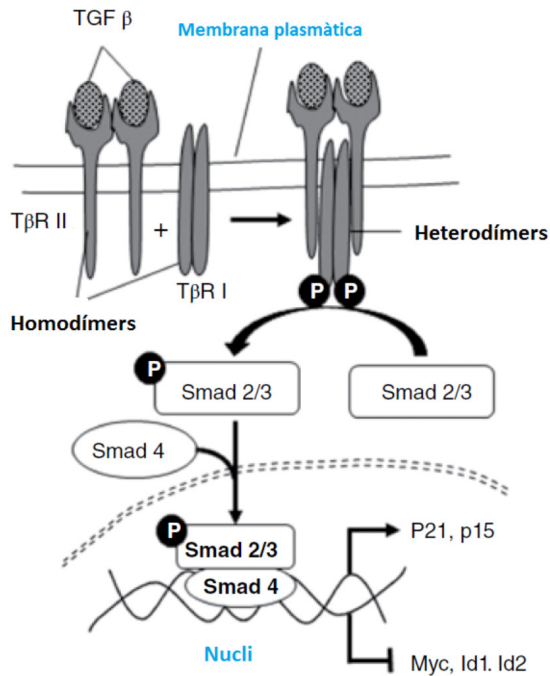


Figura 5. TGF- β induïx aquestes senyals anticreixement unint-se a dos receptors, el receptor TGF- β tipus I (T β RI) i el receptor TGF- β tipus II (T β RII) que formen complexos heterodimèrics. La unió de TGF- β al seu receptor dóna lloc a l'activació (fosforilació) de la proteïna Smad 2/3 que després s'uneix amb la Smad 4 i a altres proteïnes per entrar al nucli i unir-se a seqüències específiques promotores d'ADN. Els complexos Smad lligats a l'ADN poden induir (p21, p15) o reprimir (Myc, Id1, Id2) l'expressió dels gens per suprimir la proliferació cel·lular. Les mutacions somàtiques o la desregulació en els components de la via TGF- β - Smad pot crear resistència contra senyals que inhibeixen el creixement i promouen la tumorigènesi.

La majoria dels senyals antiproliferatius, incloses les derivades de molècules d'adhesió cel·lular i TGF- β , afecten la proteïna retinoblastoma (pRB) i els membres de la seva família, p130 i p107, que són proteïnes supressores de tumors que controlen l'activitat d'una família de factors de transcripció anomenats E2F, per manifestar el seu efecte antiproliferatiu (Figura 6). (30)

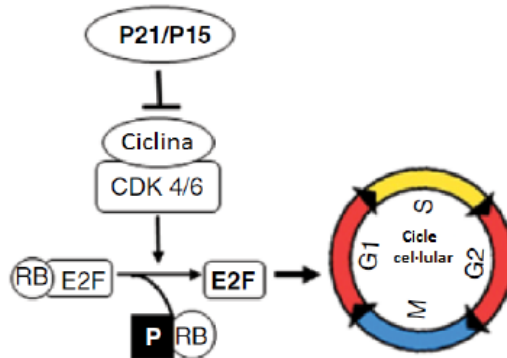


Figura 6. El paper de RB en la regulació de l'activitat del factor de transcripció E2F durant el cicle cel·lular.

El factor de transcripció E2F és un potent inductor de la proliferació necessari per la progressió de les cèl·lules de la fase G₁ a la fase S. RB bloqueja l'expressió intervinguda per E2F, i per tant, la progressió de les cèl·lules de la fase G₁ a la fase S. Mentre que la ciclina-CDK activa RB i restaura l'activitat d'E2F per promoure el creixement cel·lular, p21 i p15 inhibeixen la ciclina-CDK i bloquegen l'activació de l'E2F. (31)

Els senyals proliferatius també poden conduir a una diferenciació terminal irreversible. Es tracta d'una xarxa de factors de transcripció Myc-Max-Mad que controla la proliferació i diferenciació cel·lular. (32,33)

Mentre que els dímers Myc/Max indueixen l'expressió de gens que promouen el creixement, Mad/Max reprimeixen un subconjunt de gens per aturar el cicle cel·lular. Per tant, Max és un soci funcional tant de Myc com de Mad que competeixen entre sí per Max per obtenir efectes oposats. En cèl·lules normals, l'expressió de Myc està estretament controlada per la disponibilitat de senyals mitògenics i antiproliferatius que indueixen una dimerització de Max amb Mad per promoure la diferenciació. La sobreexpressió de Myc, tal com es produeix en molts càncers, afavoreix la dimerització màxima amb Myc, en comptes de Mad, suprimint la diferenciació i afavorint el creixement i la proliferació resultat de la resistència als senyals antiproliferatius (Figura 7). (34)

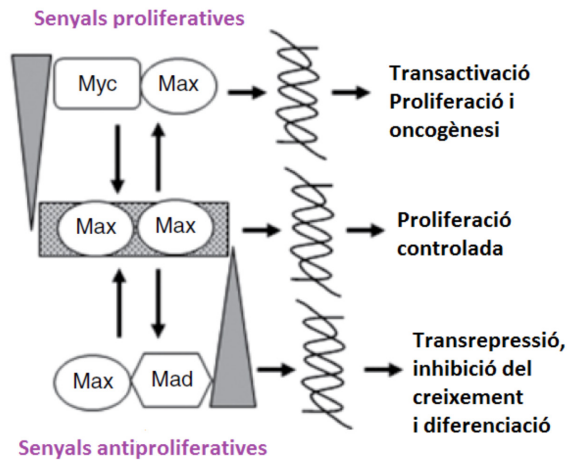


Figura 7. Xarxa de factors de transcripció Myc-Max-Mad que controla la proliferació i diferenciació cel·lular. Mentre que Myc/Mad expressen canvis en resposta a senyals proliferatius i antiproliferatius, respectivament, l'expressió de Max es manté estable en resposta a aquestes senyals.

iii. *Evasió de la mort cel·lular programada*

La mort cel·lular programada es coneix com apoptosi, és una forma de mort cel·lular regulada genèticament. ^(35,36) És un procés natural pel qual les cèl·lules disfuncionals o prescindibles d'un teixit es comprometen a l'autodestrucció (suïcidi cel·lular). En un adult mitjà, més de 10 mil milions de cèl·lules passen per aquest procés diàriament per mantenir l'equilibri amb el número de cèl·lules noves generades per l'organisme.

L'apoptosi és essencial per a l'homeòstasi dels teixits, l'embriogènesi i la inducció i manteniment de la tolerància immunològica. Aquest procés té un rol important en la prevenció de la proliferació de cèl·lules no desitjades, que poden conduir a la tumorogènesi. La desregulació de l'apoptosi provoca el creixement del teixit, on les cèl·lules moren molt més lentament del que es poden dividir, com en el cas dels càncers ⁽³⁵⁾ o atròfia dels teixits, on les cèl·lules moren més ràpidament del que es poden dividir. ⁽³⁷⁾

Mecànicament, les caspases, tenen un paper central en l'apoptosi. ^(38,39) Hi ha aproximadament una dotzena de caspases expressades en cèl·lules humanes com a precursors inactius (procaspases) que normalment requereixen escissions en llocs

específics per estar actius. Les caspases treballen conjuntament en cascada per provocar un trencament proteolític selectiu dels components claus necessaris per al funcionament normal de les cèl·lules. Aquests components inclouen proteïnes que mantenen la integritat de les cèl·lules i proteïnes nuclears essencials per a la reparació de l'ADN danyat. Les caspases també poden activar les DNAses que fragmenten la cromatina. En el procés, les cèl·lules experimenten sagnat de membrana, contracció, condensació de cromatina i fragmentació de l'ADN i, en última instància, les cèl·lules es fragmenten en petites estructures anomenades cossos apoptòtics. Aquests, són engolits pels macròfags veïns per completar el procés de mort cel·lular.

Les caspases es poden dividir en dos grups; les iniciadores, com les caspases 8, 9 i 10 i les efectores com són les caspases 3, 6 i 7. Tot i que les efectores són les que realment realitzen la descomposició proteolítica de les proteïnes, les iniciadores són les que detecten i processen els senyals extracel·lulars o les condicions intracel·lulars i desencadenen l'apoptosi.

Els senyals extracel·lulars que controlen l'apoptosi estan mediat pels receptors de la superfície cel·lulars que s'uneixen a qualsevol dels factors de mort cel·lular o factors de supervivència. La unió dels factors de mort a receptors afins a la superfície cel·lular condueix al reclutament de certes procaspases per formar un complex de senyalització inductor de mort (DISC) que desencadena la seva activació. Per altre banda, els factors de supervivència mantenen controlada l'apoptosi evitant l'activació de les procaspases. Aquests processos de regulació de caspases per factors extracel·lulars de mort o supervivència constitueixen la via extrínseca de l'apoptosi. (40) Les condicions intracel·lulars, com el dany de l'ADN, la hipòxia, la insuficiència de factor de creixement, l'augment dels nivells de calci, la infecció viral i l'activació d'oncogens activen la via intrínseca de l'apoptosi (Figura 8). (41)

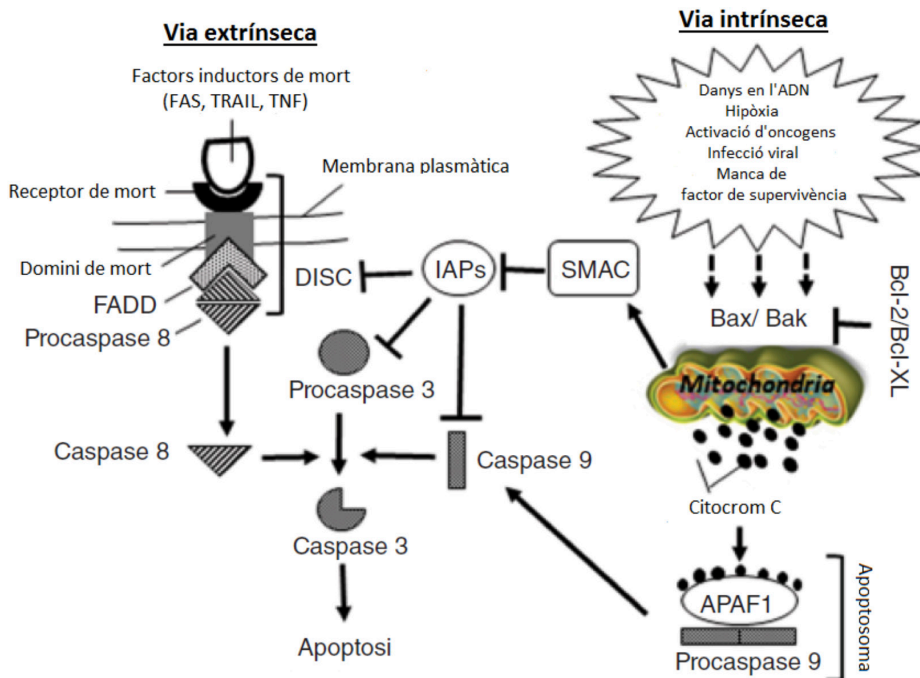


Figura 8. Vies apoptòtiques extrínseca i intrínseca que mostren una cascada proteolítica de caspases. Les caspases iniciadores activades per la via extrínseca (caspases 8 ó 10) i les activades per la via intrínseca (caspasa 9), convergeixen en les caspases efectores (caspasa 3) per executar l'apoptosi. Les caspases efectores poden ser bloquejades per les IAP (proteïnes inhibidores de l'apoptosi) perquè no es produeixi. La proteïna SMAC alliberada de les mitocondries pot unir-se a les IAP i evitar que aquestes inhibeixin les caspases efectores.

La maquinària apoptòtica està estrictament controlada per les vies de senyalització antiapoptòtiques (supervivència) i proapoptòtiques (mort) per mantenir l'apoptosi en un estat de latència en gairebé totes les cèl·lules normals del cos humà.

iv. Potencial de replicació il·limitat

Les cèl·lules normals tenen un número finit de cicles de divisió cel·lular i després entren en un estadi irreversible no proliferatiu, semblant a G_0 , anomenat senescència cel·lular o replicativa. Aquesta, és una ruta alternativa de resposta a l'apoptosi. Les cèl·lules han de superar aquesta senescència cel·lular per ser tumorogèniques. El principal determinant d'aquest potencial de replicació són les estructures de proteïna d'ADN que es troben en els extrems de cada cromosoma

anomenats telòmers. (42-44) Els telòmers contenen diversos parells de quilo bases d'ADN de doble cadena fetes de repeticions de seqüències d'hexanucleòtids (TTAGGG).

Degut a una limitació mecànica en la capacitat dels enzims que sintetitzen l'ADN (ADN polimerases), es produeix un escurçament dels telòmers al final de cada ronda de replicació de l'ADN. Algunes cèl·lules, com les cèl·lules germinals, les cèl·lules embrionàries i algunes cèl·lules mare adultes que necessiten sotmetre's a moltes divisions, expressen una ADN polimerasa, anomenada telomerasa, que agrega repeticions de TTAGGG en els extrems de les cadenes d'ADN telomèric per evitar l'escurçament dels telòmers. (45)

No obstant això, la majoria de les cèl·lules somàtiques no expressen la telomerasa. Per tant, en aquestes cèl·lules els telòmers es van escurçant progressivament amb cada divisió cel·lular fins que arriben a una longitud crítica i es tornen disfuncionals. Aquesta disfunció dels telòmers, normalment desencadena el procés de senescència replicativa. Les cèl·lules que no aconsegueixen entrar a la senescència sucumbeixen invariablement a l'apoptosi. Així doncs, tant la senescència com l'apoptosi serveixen com a mecanismes a prova de fallada per prevenir la proliferació de cèl·lules que poden conduir a una neoplàsia (Figura 9).

Tot i així, en ocasions, 1 de cada 10 milions de cèl·lules que sobreviuen, suporten la inestabilitat del genoma i adquireixen certes mutacions genètiques. Aquestes cèl·lules supervivents poden aconseguir un potencial de proliferació il·limitat anomenat immortalització a través de canvis genètics o epigenètics addicionals que provoquem l'expressió de la TERT (transcriptasa inversa a la telomerasa). TERT activa la telomerasa i, per tant, estabilitza els telòmers per mantenir la proliferació de manera continuada. Un 90% de les cèl·lules canceroses depenen de la telomerasa per l'estabilitat dels telòmers. (46)

Conseqüentment, la disfunció dels telòmers i la inestabilitat del genoma en absència de la senescència o apoptosi i la posterior estabilització dels telòmers permeten que les cèl·lules adquireixin un potencial proliferatiu il·limitat, fonamental pel creixement i progressió tumoral.

A part de l'escurçament dels telòmers degut a repetides divisions cel·lulars en absència de la telomerasa, la disfunció dels telòmers també pot ser deguda a canvis en les proteïnes associades als telòmers. (43,44)

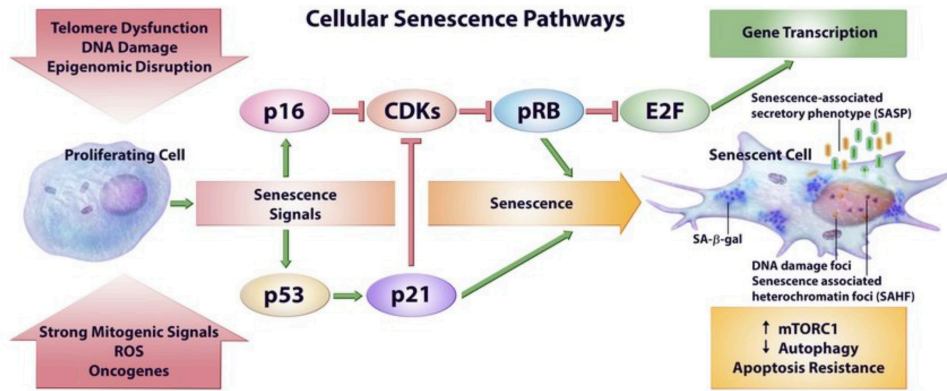


Figura 9. Visió general de la senescència cel·lular. La senescència replicativa actua a través de la modulació de les proteïnes p53 i pRB (supressors tumorals). Els estímuls de la senescència, com ara danys en l'ADN, senyals mitogènics, sobreexpressió d'oncogenes, interrupció epigenòmica, disfunció telomèrica i ROS, participen en cascades de senyalització cel·lular que provoquen l'activació d'una o ambdues vies que regulen la senescència cel·lular, la p53-p21 i la p16-pRB. L'activació de p53 induïx l'expressió d'un inhibidor de CDK, el p21. Els estímuls de la senescència, que impliquen la via p16-pRB, regulen l'expressió d'un altre inhibidor de CDK, el p16. Tant p21 com p16 suprimeixen la fosforilació i la inactivació de pRB i mantenen el seu estat actiu i hipofosforilat. El pRB actiu atura la progressió del cicle cel·lular inhibint la transcripció de gens mitjançant el factor de transcripció E2F. Les cèl·lules senescentes continuen actives metabòlicament, malgrat la seva detenció del creixement terminal i secreten substàncies anomenades fenotip secretor associat a la senescència (FSAS).

Les mutacions que afecten a p53 y pRB permeten que les cèl·lules canceroses superin la senescència i les respostes apoptòtiques a la disfunció dels telòmers generant tumors. (47)

v. Neovascularització del tumor

Tant les cèl·lules normals com les cèl·lules tumorals requereixen d'un adequat sistema vascular i limfàtic per tal de rebre l'oxigen i nutrients necessaris, així com també per poder eliminar els residus metabòlics. (48,49)

No obstant això, en etapes premalignes, els tumors estan separats del teixit peritumoral vascularitzat per una làmina basal que impedeix que els vasos sanguinis s'infiltrin en els tumors. En absència de vascularització, els tumors deixen de créixer i passen a ser necròtics o apoptòtics. Així doncs, els tumors han d'adquirir una nova vascularització (neovascularització) capaç d'administrar sang als espais intratumorals perquè les cèl·lules tumorals puguin sobreviure i passar

d'un estat premaligne a una forma totalment maligne capaç de propagar-se a altres parts del cos. (49)

La neovascularització s'aconsegueix principalment mitjançant un procés anomenat angiogènesi, en la qual es formen nous vasos sanguinis a partir de la vascularització preexistent. L'angiogènesi és un procés que comença quan les cèl·lules endotelials vasculars passen d'un estat de repòs a un estat de proliferació degut a un estímul determinat o dany, un dels fonamentals és la hipòxia, que origina una producció excessiva d'estimuladors i/o una disminució d'inhibidors angiogènics.

Quan les cèl·lules endotelials (CE) són activades per un senyal angiogènic, alliberen enzims degradants que permeten la migració, proliferació i finalment la diferenciació de la cèl·lula endotelial per formar nous vasos. (50,51)

La iniciació de l'angiogènesi requereix l'estimulació del creixement i la proliferació de les CE mitjançant una varietat de factors proangiogènics com el factor de creixement endotelial (VEGF) i el factor bàsic de creixement dels fibroblast (bFGF) que difonen a través dels teixits fins als vasos sanguinis propers. A més d'induir la proliferació i la migració de les CE, aquests factors també les estimulen per secretar diverses proteases com les metaloproteases de matriu (MMP) que degraden la membrana basal i la matriu extracel·lular del vas sanguini en creixement. Això permet que les CE proliferants escapin de les parets dels vasos sanguinis preexistents i migrin cap a la font de l'estímul angiogènic i formin «brotos primaris». En aquest punt del procés, unes molècules especialitzades anomenades molècules d'adhesió, serveixen com a punts de contacte entre les cèl·lules i la matriu per tal d'ajudar a mantenir l'organització durant aquesta migració. A mesura que les CE es van allargant i comencen a adoptar la forma tubular d'un vas sanguini, la matriu que l'envolta es va remodelant. Els nous vasos sanguinis més propers es connecten per formar un enllaç pel qual circuli la sang. Finalment, les CE estableixen la vascularització del nou vas sanguini secretant un factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF) que recluta cèl·lules del múscul llis o perícits per formar membrana basal que li proporciona suport estructural. (51,52)

L'angiogènesi no està regulada només per factors angiogènics sinó també per molècules antiangiogèniques. La sobreexpressió de factors proangiogènics no és suficient per si mateixa i ha d'anar acompanyada d'una regulació descendent de molècules antiangiogèniques que inhibeixen el creixement vascular. Tot i que,

el VEGF és el factor proangiogènic més freqüent que estimula tota la cascada d'esdeveniments necessaris per l'angiogènesi, segons el tipus de tumor i el context tissular, altres factors de creixement com els bFGF, PDGF, l'angiogenina, el TGF- β , el factor de necrosi tumoral factor- α (TNF- α) també poden tenir un paper important en la vascularització neoplàsica. (49) Hi ha altres citocines reguladores de l'angiogènesi com la interleuquina (IL-1), el factor de creixement d'hepatòcits (HGF), el factor de creixement epidèrmic (EGF) i el factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF), entre d'altres (Figura 10). (53-56)

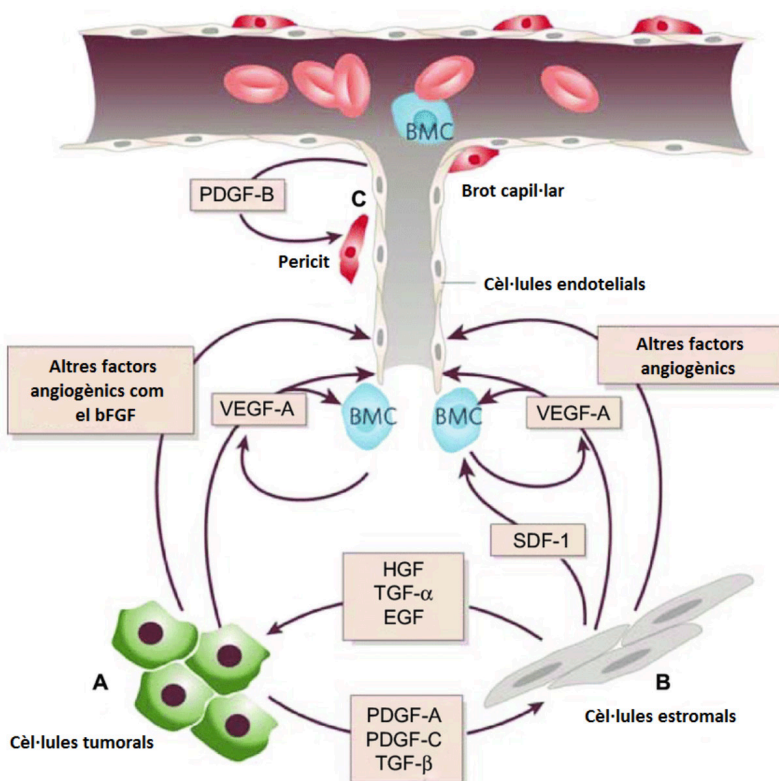


Figura 10. (A) Les cèl·lules tumorals produeixen VEGF-A i altres factors angiogènics com el bFGF i les angiopoietines. Aquests estimulen les cèl·lules endotelials per proliferar i migrar. (B) Una font addicional de factors angiogènics és l'estroma. Es tracta d'un teixit que sustenta cèl·lules fibroblàstiques, inflammatòries i immunes. El VEGF-A o factor de creixement placentari també pot contribuir mitjançant el reclutament de BMC (cèl·lules de la medul·la òssia). Les cèl·lules tumorals poden alliberar factors de reclutament de cèl·lules estromals, com ara PDGF-A, PDGF-C o TGF- β . (C) Les cèl·lules endotelials produeixen PDGF- β , que afavoreix el reclutament de pericits a la microvascularització després de l'activació de PDGFR-b. (57)

Hi ha diversos factors antiangiogènics com la TSP-1, l'angiostatina, l'endostatina, l'interferó i els inhibidors de les MMP per compensar els factors angiogènics dels teixits normals. ⁽⁵⁸⁾ Aquests factors poden induir a l'apoptosi en cèl·lules tumorals i endotelials i bloquejar la migració i la formació de lumen en les cèl·lules endotelials naixents.

Sense vascularització el tumor no pot créixer més enllà de 1-2mm, ja que, l'única font d'accés al oxigen i els nutrients és per difusió. ⁽⁵⁹⁾ En els teixits la difusió de l'oxigen no va més enllà dels 10mm de distància entre el capil·lar i les cèl·lules. ⁽⁶⁰⁾ Un cop el tumor es connecta a la circulació mitjançant els nous vasos sanguinis, pot créixer i disseminar-se donant lloc a metastasi. Per tant, l'angiogènesi permet l'aportació d'oxigen i nutrients essencials pel seu creixement i que es promogui la metastasi. ⁽⁶¹⁾

vi. *Invasió i metastasi*

La metastasi és la propagació d'un tumor des del seu lloc primari a altres parts del cos. A part d'envair teixits adjacents, les cèl·lules tumorals utilitzen la circulació sanguínia o limfàtica per propagar-se, tot i que la majoria utilitzen el torrent sanguini.

El procés metastàtic implica els següents passos: (i) la migració (invasió) de cèl·lules tumorals en un lloc primari cap al teixit normal circumdant per arribar al vas sanguini o limfàtic proper, (ii) travessar (intravasació) la barrera endotelial per entrar a la circulació i (iii) sortir (extravasació) d'un lloc capil·lar distant per créixer (iv) colonitzar (metastasi) en un lloc secundari (Figura 11). ⁽⁶²⁾

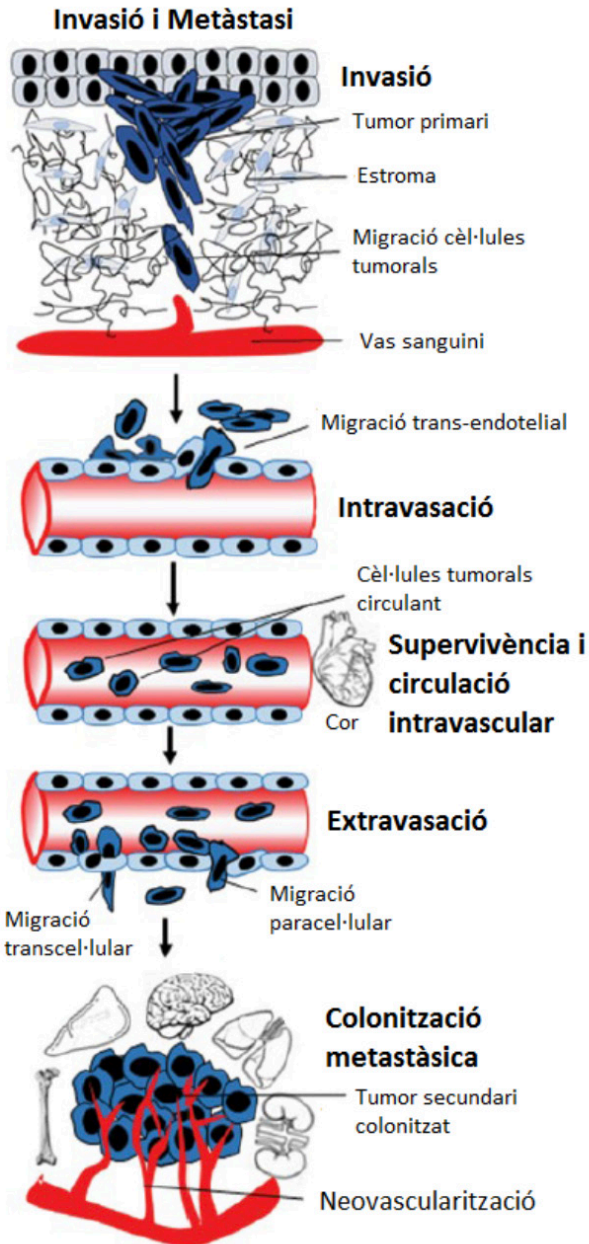


Figura 11. Processos biològics associats amb la propagació del càncer des del lloc d'origen a altres òrgans del cos humà.

3.3. ETIOLOGIA DEL CÀNCER

La mutació genètica és l'inici de tots els càncers. Els orígens d'aquestes anomalies genètiques, però, solen ser multifactorials. Les influències ambientals, els canvis epigenètics, les mutacions aleatòries i les alteracions sistèmiques, com ara la inflamació i la disfunció metabòlica, inicien amb més freqüència aquestes mutacions genètiques. (63) La multitud de causes del càncer i la infinitat de mutacions associades al càncer fan que aquesta malaltia sigui molt heterogènia i difícil de tractar/curar (Figura 12).

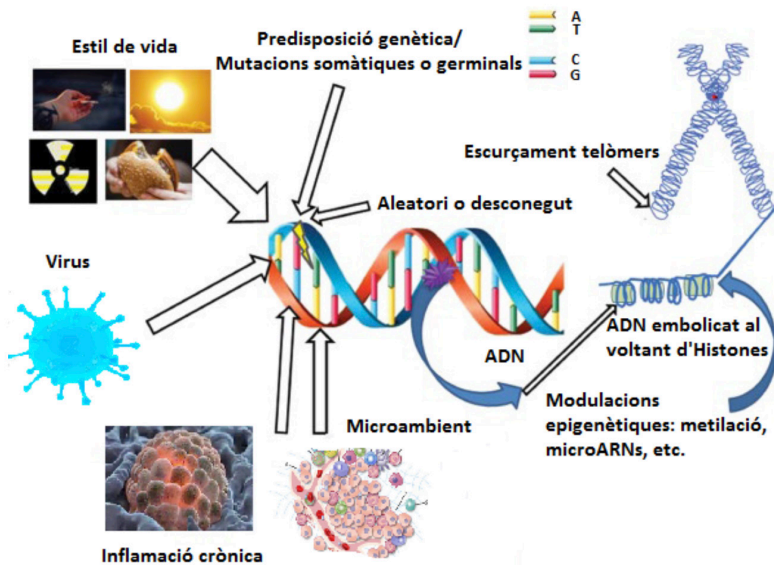


Figura 12. Les alteracions canceroses de l'ADN poden estar causades per nombrosos factors. Les mutacions de l'ADN poden estar causades per agents contaminants, radiacions, exposició als raigs UV, el nostre estil de vida, mutacions genètiques aleatòries o desconegudes que no són corregides. Les mutacions també poden ser heretades dels nostres progenitors i reforçades per senyals inflamatoris. D'altra banda, l'escurçament dels telòmers durant l'envelliment també pot contribuir al càncer.

Les mutacions genètiques són alteracions, en la seqüència de nucleòtids de l'ADN, de gens que impacten sobre l'estructura i la funció de les proteïnes codificadores. Les mutacions poden ser: **(i) mutació puntual** d'un gen, com deleccions, substitucions, insercions o translocacions que no provoquen càncer. **(ii) mutacions hereditàries o de la línia germinal**, són aquelles que s'hereten

dels progenitors i estan presents a pràcticament totes les cèl·lules del cos. **(iii) Les mutacions adquirides o somàtiques**, en canvi, són aquelles que es produeixen en algun moment de la vida del individu i estan presents només en determinades cèl·lules. ⁽⁶⁴⁾

i. Mutació puntual

ii. Mutacions hereditàries o de la línia germinal

Els càncers hereditaris/familiars són càncers que es donen degut a una mutació heretada de la línia germinal proporcionant una predisposició forta o provocant directament un determinat càncer (Taula 1). ^(65,66)

Taula 1. Gens relacionats amb predisposicions per a determinats tipus de càncers.

TIPUS DE CÀNCER	GENS AMB MUTACIÓ HEREDITÀRIA
Càncer de mama	BRCA1, BRCA2; TP53, STK11, PTEN, ATM i CHEK2
Càncers ginecològics	BRCA1, BRCA2; Variants a 1p36 (gen més proper, WNT4), SYNPO2, ABO, ATAD5, RSPO1, GPX6
Leucèmia Mieloide Aguda (LMA)	DDX41
Carcinoma de cèl·lules renals	PBRM1
Carcinoma d'ovari	SMARCA4
Carcinoide intestinal	Inositol polifosfat multikinasa (IPMK)
Càncer gàstric	CDH1 (E caderina), CTNNA1 (α E catenina) i p53
Càncer de colon	APC (polenosi adenomatosa coli), MUTYH
Càncer de pàncreas	PRSS1 (proteasa, serina, 1 [tripsina 1])
Melanoma	CDKN2A
Meningioma	Gen de la via de senyalització SHH-GLI1, SUFU
Diversos (sarcoma, mama, cervell, retinoblastoma, carcinoma adrenocortical)	P53, RB1
Paraganglioma	MDH2

iii. Mutacions adquirides o somàtiques

Hi ha dues categories de gens que tenen un paper important en el desenvolupament del càncer. En les seves formes normals, aquests gens controlen el cicle cel·lular per assegurar que les cèl·lules no proliferin fora de control. Per una banda, hi han (i) **els proto-oncogens** que fomenten la divisió cel·lular, i per un altra, (ii) **els gens supressors** de tumors que la inhibeixen. Conjuntament, coordinen el creixement regulat que garanteix que cada teixit i òrgan del cos mantingui una mida i una estructura adequades.

Si els proto-oncogens muten, es converteixen en oncogens, gens que estimulen la divisió excessiva donant lloc a un creixement cel·lular descontrolat i la iniciació del tumor. Els oncogens tenen diferents mecanismes d'acció. Alguns oncogens fan que les cèl·lules sobreproduïxin factors de creixement. Aquests factors estimulen el creixement de les cèl·lules veïnes, però també poden provocar una divisió excessiva de les cèl·lules que els acaben de generar. Altres, sintetitzen proteïnes receptores aberrants que alliberen senyals estimuladors al citoplasma fins i tot quan no hi ha factors de creixement presents a l'entorn. Finalment, alguns oncogens interrompen parts de la cascada de senyals que es produeixen al citoplasma d'una cèl·lula, de manera que el nucli d'aquesta rep missatges estimuladors contínuament, fins i tot quan els receptors dels factors de creixement no els provoquen.

Les mutacions en els gens supressors de tumors inactiven aquests gens, eliminant la inhibició de la divisió cel·lular que impedeix el creixement excessiu. Altres, en canvi, semblen bloquejar el flux de senyals a través de vies estimulants del creixement; quan aquests gens ja no funcionen correctament. Conseqüentment, aquestes vies que afavoreixen el creixement cel·lular, i per tant del tumor, poden funcionar sense restriccions normals. ⁽¹⁵⁾

Les mutacions en aquestes dues categories de gens representen gran part de la divisió cel·lular incontrolada que impulsa la tumorogènesi (Taula 2). ^(15, 67)

Taula 2. Oncogens i gens supressors de tumors més significatius en diferents tipus de càncer.

ONCOGENS	FUNCIÓ NORMAL	EXEMPLES
GTPases	Transducció de senyals i regulació de processos bioquímics	Ras (mutat en aproximadament el 20% dels càncers). RHEB, RHOA. HRAS, KRAS i NRAS (mutat en més del 90% dels càncers de pàncreas)
Receptor tirosina quinases	Detectar i transferir senyals entre l'exterior i l'interior de la cèl·lula per activar o desactivar les vies de senyalització	Membres de la família del receptor del factor de creixement epidèrmic (HER/EGFR/ERBB), receptor del factor de creixement derivat de plaquetes (PDGFR), receptor del factor de creixement endotelial vascular (VEGFR), receptor del factor de creixement d'insulina (IGF1R), receptor de l'efrina tipus B (EPHB), receptor del factor de creixement dels fibroblasts (FGFRs), ERBB3.
Factors de transcripció	Regulació transcripcional, activitat aïllant, recombinació de V(D)J, reguladors d'expressió de proteïnes antioxidants que protegeixen contra el dany oxidatiu	Repressor transcripcional CTCF, myc. Factor nuclear (derivat de l'eritroide 2)- com 2 (Nrf2)
Serina/treonina quinases citoplasmàtiques i les seves subunitats reguladores	Regulació del cicle cel·lular, proliferació cel·lular, diferenciació i supervivència cel·lular	Família RAF (BRAF); quinases dependent de la ciclina; mutació de l'atàxia telangiectàsia (ATM)
Fosfatidilinositida 3-quinases (PI-3Ks)	Creixement cel·lular, proliferació, diferenciació, motilitat, supervivència i tràfic intracel·lular	

Taula 2. Oncogens i gens supressors de tumors més significatius en diferents tipus de càncer. Continuació.

SUPRESSORS TUMORALS	FUNCIÓ NORMAL	EXEMPLES
TP53	Codifica les proteïnes p53, limita la proliferació cel·lular, prevé el càncer, uneix l'ADN per evitar la transcripció	Gen més freqüentment mutat en el càncer. Codifica 12 proteïnes.
Fosfatidilinositida 3-quinases (PI-3Ks)	Creixement cel·lular, proliferació, diferenciació, motilitat, supervivència i tràfic intracel·lular	PTEN, PIK3R1
Família de proteïnes de butxaca	Senyalització. RB1 impedeix un creixement excessiu de les cèl·lules inhibint la progressió cel·lular fins que una cèl·lula estigui preparada per dividir-se	RB1 (proteïna retinoblastoma) provoca retinoblastoma i altres càncers
Inhibidors de la quinasa dependent de la ciclina	Supressors tumorals	Els inhibidors de la quinasa dependent de la ciclina 2A i 2B (CDKN2A, CDKN2B) codifiquen per proteïnes p16 i p14arf
Proteïnes de la caixa F	Ubiquitina lligasa supressora de tumors que impulsa la degradació de les proteïnes de les oncoproteïnes	FBXW7
Família SWI/SNF	Complexos de remodelació de nucleosomes, remodelen la forma d'empaquetar l'ADN	ARID1A altera l'accessibilitat de la cromatina a una varietat de factors nuclears
Proteïnes del grup tritòrax	Histona metiltransferases té un paper important en la regulació de la transcripció gènica	KMT2D (lisina K metiltransferasa específica 2D) comunament mutada en la síndrome de Kabuki
Proteïnes del complex multi proteic de cohesió	Paper essencial en la cohesió de la cromatina germana de cohesió	Mutacions STAG2 (subunitat de cohesina SA-2) en glioblastoma, sarcoma d'Ewing, bufeta i neoplàsies mieloides

Taula 2. Oncogens i gens supressors de tumors més significatius en diferents tipus de càncer. Continuació.

SUPRESSORS TUMORALS	FUNCIO NORMAL	EXEMPLES
Caspases	Activar la mort cel·lular mitjançant l'apoptosi	Les mutacions CASP8 també poden causar càncer provocant alteracions en el manteniment i l'homeòstasi de la població de cèl·lules T adultes
Neurofibromina 1 (NF1)	Regulació negativa de la via RAS	Les mutacions NF1 sovint condueixen al truncament de proteïnes, eliminant la funció de regulació RAS

Hi ha altres oncògens mutats en el càncer que probablement tenen un paper conductor en la iniciació del càncer (Taula 3).

Taula 3. Altres oncogens que participen en la iniciació del càncer.

ONCOGENS	EXEMPLES
Proteïnes antiproliferatives	ARHGAP35, DNER, MGA i IRF6
Proteïnes de proliferació cel·lular	SOS1, ELF3, SGK1 i MYOCD
Factors pro-apoptòtics	MAP4K3, ZNF750 i TNF
Proteïnes relacionades amb l'estabilitat del genoma	CEP76, RAD21, TP53BP1, TPX2, ZRANB3 i STX2
Regulació de la cromatina	SETDB1, SETD2, MBD1, EZH1, EZH2, CHD8, CHD4, HIST1H4, HIST1H1E i HIST1H3B
Evasió immune	HLA B, TAP1 i CD1D
Processament i metabolisme de l'ARN/ homeòstasi de proteïnes	PCBP1, QKI, RPL5/ TRIM23
Altres proto-oncogens	YAP i TAZ, WNT, MYC, ERK i TRK, entre molts altres

I. Epigenètica

L'epigenètica és un terme que literalment significa «damunt de la genètica». Els canvis epigenètics són aquells que afecten a l'activitat i l'expressió gènica sense provocar alteracions en la seqüència de nucleòtids de l'ADN. De fet, el càncer està principalment causat per agents externs al cos. Això és implícit pel

que fa a la incidència de certs càncers en individus que presenten antecedents genètics similars i difereix significativament segons el país on viuen. La dieta i l'estil de vida, però no la genètica «per se», poden ser els principals contribuents a la susceptibilitat al càncer.

La probabilitat de desenvolupar càncer generalment augmenta amb l'edat; una persona de 65 anys té de vuit a deu vegades més de probabilitats de patir càncer que una persona de 40 anys. ^(68,69) Aquest augment, en funció de l'edat, suggereix que el desenvolupament del càncer és un procés progressiu que requereix l'acumulació de múltiples canvis aleatoris que tant poden ser genètics com epigenètics. ⁽⁶⁹⁾

A més, a part dels canvis genètics o epigenètics, les alteracions del sistema immunitari relacionades amb l'edat i el desequilibri hormonal també poden jugar un paper en la carcinogènesi.

Els canvis epigenètics que solen associar-se al càncer inclouen: (i) la metilació de l'ADN, (ii) la modificació de les histones, que són proteïnes necessàries per formar la cromatina, (iii) el posicionament dels nucleosomes i (iv) la no codificació de l'expressió de l'ARN; tots aquests canvis alteren la transcripció, l'empalmament i l'expressió dels gens.

Per últim, cal posar de relleu que els canvis epigenètics i genètics del càncer no són independents, sinó que estan estretament entrellaçats. ⁽⁷⁰⁾

II. Agents cancerígens

Els humans estan exposats diàriament a diversos agents cancerígens que es poden agrupar en tres grans categories:

- **Agents cancerígens químics:** com el consum de tabac, l'alcohol, l'amiant, una dieta poc saludable, la contaminació i les toxines són els principals contribuents al càncer (Taula 4). ⁽⁷¹⁾

Els microbiomes intestinals i cutanis influïts per la dieta, la genètica, la colonització inicial de microbis, els antibiòtics i altres variables, també estan augmentant el potencial com a nous mediadors en el càncer. ⁽⁷²⁻⁷³⁾

Taula 4. Causes ambientals habituals del càncer.

AGENTS	TIPUS DE CÀNCER
Fum del tabac	Pulmó, esòfag, laringe, oral
Amiant	Mesotelioma, estómac, pulmó, altres
Pesticides (diclorodifenil-tricloroetà (DDT), etc.	Tots. En particular, de sang, pell, colorectal i de mama
Dieta rica en greixos, carbohidrats, carn vermella, baixa en fibra i verdures	Colorectal, fetge, altres
Alcohol (dosis cròniques/altas)	Fetge, boca, faringe, laringe, esòfag, còlon, recte, tracte digestiu superior
Radiació ionitzant (raigs UV solars/ llits de bronzejat)	De pell, melanoma
Obesitat (sovint interdependent amb la síndrome metabòlica/diabetis)	Fetge, endometri, pàncreas, còlon, altres
Activitat física baixa	Mama, còlon, de pell
Contaminació, determinats productes químics i cancerígens (arsènic, subproductes de la cloració)	Pulmó, fetge, bufeta i ronyó

- **Agents cancerígens biològics:** com les infeccions de determinats virus i bacteris. Hi ha sis virus humans que s'anomenen oncogènics (Taula 5). (74)

Taula 5. Càncers associats a virus.

VIRUS	TIPUS DE CÀNCER
Virus del papil·loma humà (VPH)	100% de tumors de coll uterí, proporció significativa de carcinomes anals, penis i orals. Alguns carcinomes de cèl·lules escamoses del cap i del coll.
Virus de l'hepatitis B (VHB)	Càncer hepatocel·lular (fetge)
Virus de l'hepatitis C (VHC)	Càncer hepatocel·lular (fetge)
Virus Epstein-Barr (VEB)	Limfoma de Burkitt, alguns limfomes de Hodgkin, carcinoma nasofaringe i alguns càncers gàstrics
Virus del sarcoma de Kaposi (VHSK), un virus de l'herpes	Sarcoma de Kaposi
Virus de la leucèmia/limfoma de les cèl·lules T humanes tipus 1 (VLTH-1)	Leucèmia/Linfoma T adult
Polioma virus de cèl·lules de Merkel	Carcinoma de cèl·lules de Merkel
Virus de la immunodeficiència humana (VIH)	No directament oncogènic però pot associar-se al càncer a través de la immunosupressió (SIDA)

- **Agents cancerígens físics:** com la radiació ultraviolada i la radiació ionitzant.

Els canvis en el microambient local que envolta una cèl·lula dins d'un determinat nínxol o òrgan del cos, també poden causar directament mutacions canceroses i desenvolupament tumoral a les cèl·lules veïnes. Molts dels mecanismes poden estar relacionats amb canvis en el metabolisme de cèl·lules susceptibles i estrès oxidatiu que provoca danys en l'ADN. (75)

3.4. TIPOLOGIES DE CÀNCER

Els càncers es classifiquen en funció del tipus de teixit o cèl·lula d'on s'originen. Els principals tipus de càncer són (16,76):

Carcinomes

Els carcinomes procedeixen de cèl·lules epitelials que cobreixen la superfície de la nostra pell, els òrgans interns i que deriven de l'ectoderma i l'endoderma embrionari. Els carcinomes solen formar tumors sòlids. Són el tipus de càncer més freqüent. Alguns exemples de carcinomes inclouen el càncer de pròstata, càncer de mama, càncer de pulmó i càncer colorectal.

Sarcomes

Els sarcomes són els càncers derivats de cèl·lules musculars, cèl·lules òssies, cèl·lules del teixit adipós o del teixit connectiu derivades del mesoderma embrionari. És a dir, es pot desenvolupar un sarcoma en el teixit adipós, músculs, nervis, tendons, articulacions, vasos sanguinis, vasos limfàtics, cartílag i ossos.

Leucèmies

La leucèmia és un càncer hematològic que afecta als glòbuls blancs (limfòcits) que es produeixen a la medul·la òssia o moll de l'os i actua com un teixit productor de cèl·lules sanguínies (Figura 13).

Els quatre principals tipus de leucèmia són: la leucèmia limfocítica aguda (LLA), la leucèmia limfocítica crònica (LLC), la leucèmia mieloide aguda (LMA) y la leucèmia mieloide crònica (LMC).

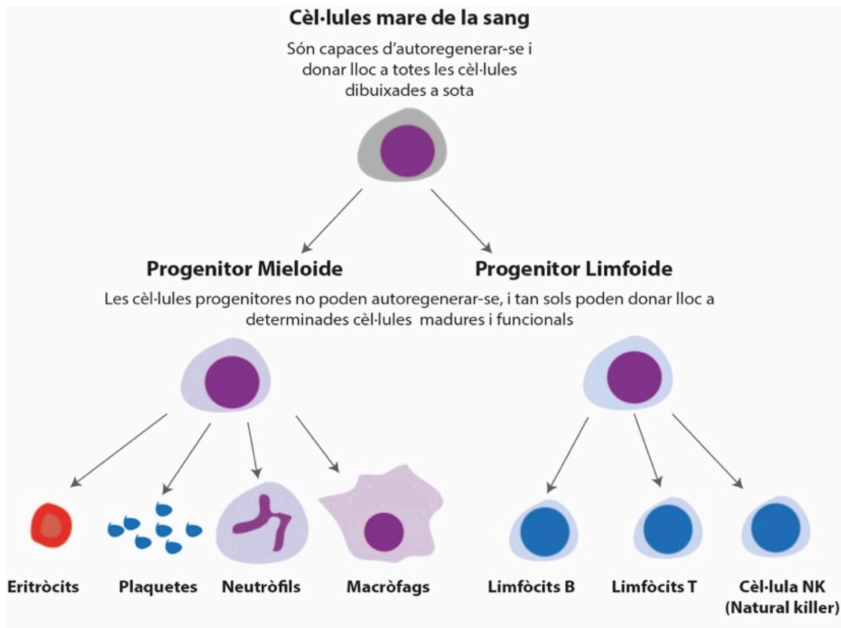


Figura 13. La sang és un teixit líquid format per diversos components amb característiques i funcions diferents que recorre l'organisme: jerarquia hematopoètica en la formació de les cèl·lules sanguínies.

Mielomes

Els mieloma també és un càncer de la sang que es desenvolupa a la medul·la òssia i resulta de les cèl·lules plasmàtiques modificades que produeixen grans quantitats d'anticossos anormals. Les cèl·lules plasmàtiques també denominades plasmòcits pertanyen al sistema immunitari i el seu rol consisteix en la secreció d'anticossos. Es diferencien a partir dels limfòcits B gràcies a l'estímul dels limfòcits T col·laboradors (T_c)- en anglès T helper (Th)-.

El càncer més conegut de cèl·lules plasmàtiques és el mieloma múltiple. Aquest càncer s'identifica perquè les cèl·lules plasmàtiques malignes no paren de produir uns anticossos anormals que s'anomenen paraproteïnes monoclonals.

Limfomes

És un càncer que afecta al sistema limfàtic. El teixit limfàtic es troba a tot el cos: en els ganglis limfàtics, les amígdales, les adenoides, la melsa, la glàndula tim i la medul·la espinal.

Els limfomes s'acostumen a classificar en: limfoma de Hodgkin i el limfoma no Hodgkin.

Gliomes

Els gliomes són un tipus de càncer que afecta les cèl·lules glials que formen part del sistema nerviós juntament amb les neurones. Les cèl·lules glials donen suport i protecció a les neurones, fent d'unió entre aquestes. A més a més, ajuden a mantenir l'homeòstasi cel·lular de les neurones i les nodreixen.

3.5. DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER

En medicina i cirurgia malgrat que la majoria dels càncers es diagnostiquen perquè han donat algun tipus de semiologia clínica, no sempre és així. De fet, en moltes ocasions quan es produeixen manifestacions patològiques, generalment ja estan relativament avançats. Els signes i símptomes del càncer són diversos i ens poden donar pistes tant de l'origen com de l'estadi d'un càncer.

Essencialment, qualsevol tipus de càncer pot causar fatiga, febre, disminució de la gana i pèrdua de pes. Es ben coneguda la síndrome anomenada de les 3A: Astènia, Anorèxia i Aprimament. (76)

I. Proves de diagnòstic per la imatge

En oncologia s'utilitzen diverses tècniques d'imatge per detectar el càncer en les primeres etapes abans que hi hagi un signe o un símptoma. Va ser Röntgen l'any 1895 qui va utilitzar per primera vegada els raigs X per radiografiar estructures internes del cos humà. La imatge radiològica comprèn tècniques que utilitzen raigs X, ones sonores (ecografia), camps magnètics i partícules radioactives (Taula 6). (76)

Les proves de medicina nuclear són molt útils en la detecció de quantitats anatòmicament insignificants de cèl·lules canceroses. Aquestes exploracions detecten els canvis fisiològics anòmals de les cèl·lules malignes i les imatges contenen informació que no es pot obtenir amb altres tècniques com per exemple, una tomografia computeritzada (TC). La diferència fonamental entre les imatges de medicina nuclear i altres exàmens per imatge és que el pacient és la font de l'energia que s'utilitza per generar la imatge. En canvi, els raigs X, la TC, la ressonància magnètica (RM) i la ecografia és una font externa d'energia al pacient la que s'utilitzarà per obtenir la imatge.

Per dur a terme les proves de medicina nuclear el pacient rep un radiofàrmac o radiotraçador que està marcat amb un compost radioactiu que quan pateix la desintegració radioactiva emet radiació gamma (g). Un dels radiofàrmacs més utilitzats en el diagnòstic del càncer és el ^{18}F -FDG. La FDG (fluordesoxiglucosa) és un anàleg de la glucosa. Totes les cèl·lules del cos absorbeixen aquest anàleg de la mateixa manera que absorbeixen la glucosa, però les malignes no el poden descompondre per produir energia. D'aquesta manera, es mostren zones del cos on hi ha una gran demanda de glucosa. Les cèl·lules canceroses sovint tenen una demanda molt alta d'energia i per tant de substàncies que s'utilitzen per produir energia com és la glucosa.

Per altra banda, també hi han altres radiofàrmacs que s'utilitzen en el diagnòstic oncològic. Els més comunament usats són el iode radioactiu, pentetreotida de indi-111, iode-123 o metaiodebencilguanidina (MIBG)-131 i varis anticossos monoclonals radiomarcats. Alguns d'aquests són útils però són molt específics i només funcionen per determinats tipus de tumors. (76)

Taula 6. Tècniques de diagnòstic per la imatge utilitzades en el diagnòstic del càncer. (16,76)

Modalitat	Com es produeixen les imatges i informació obtinguda
Radiografia	<p>Les radiacions ionitzants comunament els raigs X o gamma (g) passen a través del cos amb diferències en l'atenuació del feix de raigs X que produeixen les imatges. Les parts més denses apareixen amb diferents tons dins d'una escala de grisos.</p> <p>Es pot utilitzar un medi de contrast per millorar la qualitat de les imatges. Per exemple, el bari s'utilitza per fer radiografies més precises en el colon i el recte.</p>
Mamografia	<p>És una radiografia de les mames. Molt útil per cribratges i fer una detecció precoç en dones que no presenten símptomes.</p>
Mamografia 3D (anomenada també Tomosíntesi)	<p>Imatges tridimensionals de les mames. Tarda uns segons més que la mamografia digital ja que un tub de raigs X es mou en un arc i pren imatges des de molts angles que són processades creant imatges que mostren múltiples seccions de la mama.</p>
Tomografia computeritzada (TC) o Tomografia axial computeritzada (TAC)	<p>Obté imatges de l'interior del cos mitjançant raigs X des de molts angles diferents. Un ordinador combina aquestes imatges i crea una imatge detallada i tridimensional. A vegades els pacients reben un medi de contrast per via endovenosa per crear una imatge més clara de les parts específiques del cos. També es pot administrar un preparat líquid en forma d'ènema que dona informació sobre l'estructura dels teixits però no de la seva funció.</p>
Ecografia	<p>No hi ha exposició a raigs X. Utilitza ones sonores d'alta freqüència per crear imatges d'òrgans interns. Les ones sonores s'envien i reboten quan arriben als òrgans. Un dispositiu anomenat transductor converteix les ones sonores en imatges. Les ones ressonen de forma diferent quan reboten en un teixit patològic o pel contrari en un d'estructura normal. Mostra el lloc on es troba el tumor i pot ajudar a l'hora de realitzar una biòpsia.</p>
Imatge per ressonància magnètica (IRM)	<p>No utilitza raigs X. Es generen camps magnètics amb ones de ràdio per avaluar les diferències en el contingut d'hidrogen dels teixits. El processament informàtic produeix imatges transversals. A vegades s'utilitza un contrast no radioactiu per tenir imatges més clares i precises. Mitjançant la IRM s'obté informació sobre l'estructura i composició del teixit.</p>

Modalitat	Com es produeixen les imatges i informació obtinguda
Tomografia per emissió de positrons (PET) o PET-TC	<p>Prova de medicina nuclear. Detecta radiació gamma (g). Analitza la distribució tridimensional que adopta un radiofàrmac introduït a l'interior del cos a través d'una vena.</p> <p>El radiofàrmac és captat per un aparell de PET que és molt semblant a la que s'utilitza per fer una TC.</p> <p>A través del PET s'obté informació sobre la funció de l'òrgan a estudiar i les possibles alteracions a nivell molecular.</p>
SPECT (Tomografia computeritzada per emissió de fotó únic) o SPECT-TC	<p>Prova de medicina nuclear. Detecta la radiació gamma (g) i utilitza un radiofàrmac diferent al del PET, el tecneci 99m. La font de radiació és la desintegració gamma d'un radionúclid dins el cos i no els raig X generats per un aparell extern. La radiació que emet és mínima.</p> <p>El radiofàrmac és captat per una gamma càmera obtenint imatges tridimensionals. Per localitzar millor la zona a estudiar i es pot utilitzar en combinació amb la TC.</p> <p>La SPECT també permet obtenir informació sobre la funció de l'òrgan a estudiar i les possibles alteracions a nivell molecular.</p>
Gammagrafia	<p>Prova de medicina nuclear. Utilitza un radiofàrmac que és captat per una gamma càmera obtenint imatges tridimensionals de la zona estudiada.</p> <p>La radiació que emet és mínima.</p>

II. Biòpsia

Per la majoria de càncers l'obtenció d'una mostra histològica és la principal forma de diagnòstic. Així doncs la biòpsia consisteix en l'extracció d'una petita quantitat de teixit, també anomenat espècimen, per fer-ne un examen microscòpic (Taula 7).

Taula 7. Diversos tipus de biòpsies.

TIPUS DE BIÒPSIES
Biòpsia guiada per imatges
Biòpsia d'aspiració amb agulla fina
Biòpsia profunda amb agulla
Biòpsia assistida per buit
Biòpsia per excisió
Biòpsia per incisió
Biòpsia en trepants
Biòpsia endoscòpica
Biòpsia laparoscòpica
Biòpsia de líquid

Aspiració i/o biòpsia de medul·la òssia

La medul·la òssia és un teixit adipós esponjós que es localitza a l'interior dels ossos més grans dels cos, té una part sòlida i una part líquida. La medul·la òssia és l'encarregada de produir els glòbuls vermells, glòbuls blancs i les plaquetes. Amb l'aspiració mitjançant una agulla s'extreu una mostra del líquid i amb la biòpsia s'extirpa una petita quantitat de teixit. Freqüentment es fa servir os pelvià, ubicat a la regió lumbar al costat del maluc. Aquesta prova s'utilitza per fer el diagnòstic de càncers hematològics. (16)

Tacte rectal

Permet explorar la part inferior del recte, la pelvis i el colon sigmoide. També pot ajudar a detectar càncer de pròstata en homes i el càncer d'úter o d'ovari en dones conjuntament amb un examen vaginal. (16)

Endoscòpia

A través d'un endoscopi, que és un tub fi amb una llum molt potent i una càmera en miniatura s'exploren diferents parts de l'organisme. (16)

Prova de sang oculta en femta (FOBT: Fecal Occult Blood Test)

Detecta sang a la femta. Pot ser un signe de càncer colorectal.

Hi ha dos tipus: (i) FOBT amb guaiacol; es col·loca la mostra de femta sobre una targeta recoberta d'aquesta substància d'origen vegetal anomenada guaiacol. Si la targeta canvia de color hi ha presència de sang a la femta. (ii) FOBT immunohistoquímica; s'utilitza una proteïna anomenada anticòs. Aquesta proteïna s'adhereix a l'hemoglobina. (16)

Prova de Papanicolau / Citologia Vaginal

Descrita l'any 1923 per George Papanicolau, també se l'anomena citologia vaginal. És la prova que s'utilitza amb major freqüència per detectar els canvis incipients de les cèl·lules de coll uterí, conegudes com atípies cel·lulars, i que per tant poden derivar en càncer. La mostra es col·loca en una placa de vidre o flascó que conté una solució per conservar les cèl·lules i un cop tenyides s'observen al microscopi. (15,16)

III. Biomarcadors

Els biomarcadors també se'ls anomena marcadors tumorals. Els marcadors tumorals (MT) són substàncies, majoritàriament proteïnes, produïdes per les cèl·lules cancerígenes o per altres cèl·lules de l'organisme en resposta a la presència d'un càncer o d'altres patologies. La majoria dels MT són produïts per cèl·lules cancerígenes però alguns són sintetitzats per cèl·lules no tumorals. No obstant això, els MT es produeixen a nivells molt més elevats quan hi ha un càncer. Aquestes substàncies es poden detectar a la sang, a l'orina o en altres fluids i teixits corporals. A més a més, els biomarcadors ens poden indicar mutacions, canvis o patrons en l'ADN d'un tumor. (15,16)

Els MT s'utilitzen tant per detectar el càncer i fer-ne el diagnòstic, així com el pronòstic i la probabilitat de recurrència després del tractament. Tanmateix, es fan servir com a guies en la presa de decisions pel que fa al tractament més adequat i per comprovar el progrés i la resposta al tractament aplicat. (15,16)

Els biomarcadors no són específics pel càncer, per tant, la seva presència no és suficient per fer el diagnòstic oncològic. D'altra banda, les proves de MT presenten algunes limitacions.

Els nivells dels MT poden estar augmentats en altres tipus de malalties que no són càncer i poden ser alts en persones sense càncer. Aquests nivells, poden canviar amb el pas del temps i és possible que amb les proves no s'obtingui sempre el mateix resultat. A més a més, els nivells dels MT poden ser irrellevants fins que el càncer no estigui en un estadi avançat. Conseqüentment, els MT no ajuden a detectar el càncer de forma precoç ni en persones que siguin d'alt risc ni tampoc contribueixen a detectar una recurrència. Finalment assenyalar que alguns tipus de càncer no presenten MT coneguts.

Els biomarcadors més utilitzats són els següents (Taula 8). (15,16)

Taula 8. Biomarcadors més utilitzats en el diagnòstic del càncer i per determinar l'eficàcia del tractament establert.

MARCADOR TUMORAL	ANÀLISI	TIPUS DE CÀNCER	FINALITAT
Activitat de l'enzim tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) o prova del gen TPMT	Sang i cèl·lules de l'interior de la galta	Leucèmia limfoblàstica aguda	Predir el risc de toxicitat greu a la medul·la òssia pel tractament amb tiopurina
Activador del plasminogen urocinasa (uPA) i inhibidor de l'activador del plasminogen (PAI-1)	Tumor	Càncer de mama	Determinar la malignitat del càncer i orientar el tractament
Alfa fetoproteïna (AFP)	Sang	Càncer de fetge Tumor de cèl·lules germinals	Diagnòstic de càncer de fetge i controlar l'eficàcia del tractament en el tumor de cèl·lules germinals
Amplificació o sobreexpressió del gen <i>HER2/neu</i>	Tumor	Càncer de mama, d'ovari, bufeta, pàncreas i estómac	Determinar si el tractament amb un tipus de teràpia dirigida és adequat
Anàlisi de 5 proteïnes OVA1®	Sang	Ovari	Avaluar tumors pèlvics abans de la cirurgia quan es sospita de càncer d'ovari
Anàlisi de 17 gens Oncotype DX GPS test®	Tumor	Pròstata	Predir la malignitat del càncer i controlar el tractament
Anàlisi de 21 gens Oncotype DX®	Tumor	Mama	Risc de recidiva i planificar el tractament
Anàlisi de 46 gens Prolaris®	Tumor	Pròstata	Predir la malignitat i controlar el tractament
Anàlisi de 70 gens Mammaprint®	Tumor	Mama	Avaluar el risc de recidiva
Antigen prostàtic específic (PSA)	Sang	Pròstata	Diagnòstic, eficàcia del tractament i verificar si hi ha recidiva
Antigen carcinoembrionari (ACE)	Sang	Colorectal i altre tipus de càncer	Eficàcia dels tractaments i verificar si hi ha recidiva o metastasi
Antigen del càncer de vesícula (BTA)	Orina	Bufeta, ronyó o urèter	Controlar pacients que ja se sap que tenen càncer de bufeta

Taula 8. Biomarcadors més utilitzats en el diagnòstic del càncer i per determinar l'eficàcia del tractament establert. Continuació.

MARCADOR TUMORAL	ANÀLISI	TIPUS DE CÀNCER	FINALITAT
ARNm del PCA3	Orina	Pròstata	Determinar si és necessari repetir una biòpsia després d'obtenir un resultat negatiu
CA15-3/ca27.29	Sang	Mama	Eficàcia del tractament i si hi ha recidiva
CA19-9	Sang	Pàncreas, bufeta biliar, conducte biliar i estómac	Eficàcia del tractament
CA-125	Sang	Ovari	Diagnòstic, eficàcia del tractament i verificar si hi ha recidiva
CA27-29	Sang	Mama	Detectar si hi ha metàstasi o recidiva
Calcitonina	Sang	Tiroides medul·lar	Diagnòstic, determinar eficàcia i avaluar recidiva
Catecolamines a l'orina: àcid vanililmandèlic (VMA) i àcid homovanílic (HVA)	Orina	Neuroblastoma	Diagnòstic
CD20	Sang	Limfoma de Hodgkin	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
CD22	Sang i medul·la òssia	Leucèmia de cèl·lules piloses i neoplàsia de cèl·lules B	Diagnòstic
CD25	Sang	Limfoma no Hodgkin	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
CD30	Tumor	Limfoma de cèl·lules T perifèriques	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
CD33	Sang	Leucèmia mielòide aguda	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat

Taula 8. Biomarcadors més utilitzats en el diagnòstic del càncer i per determinar l'eficàcia del tractament establert. Continuació.

MARCADOR TUMORAL	ANÀLISI	TIPUS DE CÀNCER	FINALITAT
Cèl·lules tumorals circulants d'origen epitelial (CELLSEARCH®)	Sang	Càncers metastàtics de mama, pròstata i colorectal	Informar durant la presa de decisions clíniques i avaluar el pronòstic
C-kit/CD117	Tumor, sang i medul·la òssia	Tumor d'estrroma gastrointestinal, melanoma mucós, leucèmia mieloide aguda	Diagnòstic i resposta al tractament
Cromogranina A (CgA)	Sang	Tumors neuroendocrins	Diagnòstic, eficàcia tractament i verificar recidiva
Cromosomes 3,7,17 i 9p21	Orina	Bufeta	Vigilar recidiva
Deleció cromosoma 17p	Sang	Leucèmia limfocítica aguda	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
Descarboxiprotrombina (DCP)	Sang	Carcinoma hepatocel·lular	Eficàcia tractament i detectar recidiva
Enolasa neuronal específica (NSE)	Sang	Pulmó i neuroblastoma	Diagnòstic i resposta al tractament
Fibrina i fibrinogen	Orina	Bufeta	Resposta al tractament
Fosfatasa àcida prostàtica (FAP)	Sang	Pròstata metastàtic	Diagnòstic de carcinomes poc diferenciats
Fragment de la citoqueratina 21-1 (CYFRA 21-1)	Sang	Pulmó	Recidiva tumoral
Fusió de gens BCR-ABL (cromosoma Filadèlfia)	Sang o medul·la òssia	Leucèmia mieloide crònica, leucèmia limfoblàstica aguda, leucèmia mielògena aguda	Diagnòstic, resposta a una teràpia dirigida, estat de la malaltia
Gastrina	Sang	Gastrinoma	Diagnòstic, eficàcia tractament i detectar recidiva

Taula 8. Biomarcadors més utilitzats en el diagnòstic del càncer i per determinar l'eficàcia del tractament establert. Continuació.

MARCADOR TUMORAL	ANÀLISI	TIPUS DE CÀNCER	FINALITAT
Gen de fusió PML/RAR α	Sang i medul·la òssia	Leucèmia promielocítica aguda (LPA)	Diagnòstic, predir la resposta a la teràpia, eficàcia, predir la recidiva
Gonadotropina coriònica humana beta (GCH- β)	Orina o sang	Coriocarcinoma, tumor de cèl·lules germinals	Estadi, pronòstic, resposta al tractament
HE4	Sang	Ovari	Planificar tractament, avaluar progressió, vigilar recidiva
5-HIAA	Orina	Tumors carcinoïdes	Diagnòstic i vigilància
Inestabilitat microsatelit (IMS) o deficiència en la reparació d'errors d'emparallament (dMMR)	Tumor	Colorectal i altres tumors sòlids	Orientar tractament
Immunoglobulines	Sang i orina	Mieloma múltiple	Diagnòstic, eficàcia tractament i verificar recidiva
Lactat-deshidrogenasa (LDH)	Sang	Tumor de cèl·lules germinals, limfoma, leucèmia, melanoma i neuroblastoma	Estadi, pronòstic i resposta al tractament
Lligand 1 de mort programada	Tumor	Pulmó, fetsge, estómac, unió gastrofàgica, limfoma Hodgkin i altres subtipus de limfoma	Determinar si el tractament o una teràpia dirigida són adequats
Microglobulina beta-2 (B2M)	Sang, orina o líquid cefaloraquídi	Mieloma múltiple, leucèmia limfocítica crònica i alguns limfomes	Pronòstic, resposta al tractament
Mutacions BRAFV600	Tumor	Melanoma cutani, colorectal i pulmó	Seleccionar pacients per a certs tipus de teràpies dirigides

Taula 8. Biomarcadors més utilitzats en el diagnòstic del càncer i per determinar l'eficàcia del tractament establert. Continuació.

MARCADOR TUMORAL	ANÀLISI	TIPUS DE CÀNCER	FINALITAT
Mutacions gens <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	Sang o teixit tumoral	Ovari i mama	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
Mutació gen DPD	Sang	Mama, colorectal, estómac i pàncreas	Predir risc de reacció tòxica al 5-fluorouracilo
Mutació gen EGFR	Tumor	Pulmó	Determinar tractament i pronòstic
Mutacions gens FGFR2 i FGFR3	Tumor	Bufeta	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
Mutacions gen FLT3	Sang	Leucèmia mieloide aguda	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
Mutacions gens IDH1 i IDH2	Sang i medul·la òssia	Leucèmia mieloide aguda	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
Mutació gen <i>JAK2</i>	Sang i medul·la òssia	Certs tipus de leucèmia	Diagnòstic
Mutació gen KRAS	Tumor	Colorectal i pulmó	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat
Pèptids relacionats amb la mesotelina soluble (SMRP)	Sang	Mesotelioma	Controlar progressió o recidiva
Proteïna matriu nuclear 22 (NMP22)	Orina	Bufeta	Resposta al tractament
Prova genòmica FoundationOne [®] CDx (F1DX)	Tumor	Qualsevol tumor sòlid	Determinar si el tractament amb una teràpia dirigida és adequat; s'usa com a prova diagnòstica amb finalitat terapèutica

Taula 8. Biomarcadors més utilitzats en el diagnòstic del càncer i per determinar l'eficàcia del tractament establert. Continuació.

MARCADOR TUMORAL	ANÀLISI	TIPUS DE CÀNCER	FINALITAT
Receptor d'estrògens (ER) i receptor de progesterona (PR)	Tumor	Mama	Determinar si el tractament hormonal i algunes teràpies dirigides són adequats
Receptor de somatostatina	Tumor	Tumors neuroendocrins que afecten el pàncreas o el tub gastrointestinal	Determinar si el tractament o un tipus de teràpia dirigida són adequats
Reordenament gènic d'immunoglobulina de cèl·lules B	Sang, medul·la òssia o teixit tumoral	Limfoma de cèl·lules B	Diagnòstic, eficàcia tractament i verificar recidiva
Reordenament gènic d'immunoglobulina de cèl·lules T	Medul·la òssia, sang i líquids corporals	Limfoma de cèl·lules T	Diagnòstic
Reordenament gen ROS1	Tumor	Pulmó	Determinar si el tractament o un tipus de teràpia dirigida són adequats
Reordenament i sobreexpressió gen ALK	Tumor	Pulmó i limfoma anaplàsic de cèl·lules grans	Determinar tractament i pronòstic
Tiroglobulina	Sang	Tiroides	Eficàcia tractament i verificar recidiva
Variant UGT1A1*28 en homozigosi	Sang i cèl·lules interior de la galta	Colorectal	Predir toxicitat per tractament amb irinotecàn

IV. Diagnòstic molecular

Tradicionalment el diagnòstic clínic versus el diagnòstic histopatològic es basa en els estudis pioners del Dr. Battista Morgagni de Pàdua (1682–1771), qui fou impulsor de l'anatomia patològica i que va documentar la relació entre les malalties i els canvis greus observats en els espècimens d'autòpsies. D'altra banda, el Dr. Rudolf Virchow (1821–1902), conegut com el pare de la patologia cel·lular, va establir la correlació dels canvis cel·lulars amb la malaltia. Actualment, les proves de diagnòstic molecular van més enllà i avaluen la malaltia a nivells d'expressió genètica i proteica. (77)

Les proves de diagnòstic molecular inclouen:

Immunohistoquímica (IHC)

És un procediment que s'utilitza per detectar, amplificar i fer visible un antigen específic, que generalment és una proteïna. Es basa en la utilització d'anticossos específics que generalment, van units a un enzim o tint fluorescent. Quan els anticossos s'uneixen a l'antigen a la mostra de teixit, s'activa l'enzim o tint i s'observa l'antigen mitjançant microscòpia. (77)

Hibridació *In Situ* (ISH)

És una tècnica que s'utilitza per la localització i detecció de seqüències d'ADN i d'ARN específiques de cromosomes, mitjançant la formació d'una molècula híbrida entre una molècula endògena d'ARN o ADN de la cèl·lula i una sonda complementària d'ARN o ADN. Es basa en la capacitat que posseeixen els àcids nucleics per hibridar-se entre si. La seva utilitat radica en la capacitat de poder demostrar mitjançant la utilització d'una sonda (formada per una seqüència d'ADN coneguda) marcada amb un isòtop radioactiu, la presència d'una determinada seqüència d'ADN o ARN complementària a la mostra a analitzar. (78)

Reacció en cadena de la polimerasa

Coneguda com PCR per les seves sigles en anglès (*polymerase chain reaction*). És un mètode *in vitro* per a l'amplificació de l'ADN desenvolupat per la Dra. Kary Mullis, premi Nobel de química l'any 1993. L'objectiu és obtenir un gran nombre de còpies d'un fragment d'ADN en particular. (79)

Tecnologies de seqüenciació

La seqüenciació de l'àcid nucleic va ser desenvolupada a mitjans dels anys setanta per Frederic Sanger qui pel seu treball l'any 1980 va rebre el premi Nobel de Química. Les tecnologies de seqüenciació massiva (NGS) permeten obtenir la seqüència de nucleòtids de milions de fragments d'ADN, la variació dels nivells d'expressió dels gens o les modificacions de les bases en un temps relativament curt. Generen una quantitat immensa de dades que s'interpreten mitjançant l'ús de la bioinformàtica. (80)

Assaigs de microarrays

La tecnologia microarray es va desenvolupar al principi dels anys noranta. És una tecnologia per estudiar l'expressió de molts gens alhora. Consisteix en col·locar milers de seqüències gèniques en llocs determinats sobre un portaobjectes de vidre anomenat xip. Una mostra que conté ADN o ARN es posa en contacte amb el xip. L'aparellament de les bases complementàries entre la mostra i les seqüències de gens al xip produeix una quantitat de llum que es pot mesurar. Les àrees del xip que produeixin llum identifiquen els gens que s'expressen en aquesta mostra. (80)

Amplificació intervinguda per transcripció (TMA)

És un mètode desenvolupat durant la dècada dels noranta que, com la PCR, amplifica les seqüències diana, però a diferència de la PCR, la reacció TMA és isotèrmica i genera ARN enlloc d'amplicons d'ADN. (76)

Química de l'invasor

És una tècnica pròpia per a la detecció de canvis d'una sola base, insercions, deleccions i canvis en el nombre de gens i cromosomes. A diferència de la PCR o la TMA, no genera còpies múltiples de l'objectiu sinó que genera una cascada de senyal amplificat. El mètode també desenvolupat als anys noranta, implica reaccions isotèrmiques simultànies; una reacció detecta l'ADN d'interès i una segona reacció genera un senyal amplificat. (76)

Tecnologia NanoString

És una adaptació dels principis de microarrays. S'utilitzen «codis de barres» moleculars formats per 6 colors i cada un s'uneix a una molècula diana. (76)

Captura híbrida

Es selecciona l'extracte d'ADN per obtenir una diana mitjançant assaig d'híbridació en una zona específica de la seqüència d'ARN. Els híbrids d'ARN/ADN són «capturats» en plaques recobertes amb anticossos específics per a híbrids d'ARN/ADN. (76)

Detecció de cèl·lules tumorals circulants (CTC) i assaigs proteòmics

La tècnica consisteix en assajar suspensions de fluids de cèl·lules simples simultàniament per a les seves propietats de dispersió de llum intrínseca i per a una o més propietats extrínseques mitjançant sondes fluorescents. (76)

3.6. TRACTAMENT DEL CÀNCER

Generalment, les principals teràpies que es fan servir pels tractaments del càncer són la cirurgia, la radioteràpia, la quimioteràpia i altres medicaments amb indicació anticancerígena.

La selecció entre diferents tractaments i la seqüència en què es poden aplicar depenen de diversos factors, com ara el tipus i la localització del tumor, l'extensió de la malaltia en el moment del diagnòstic, les característiques individuals de la persona en relació amb la salut, i les indicacions terapèutiques basades en la millor evidència científica disponible.

Un altra forma d'agrupar les diferents modalitats del tractament oncològic són: (i) tractaments mecànics, (ii) tractaments físics, (iii) tractaments químics i (iv) tractaments biològics (Figura 14). (81)

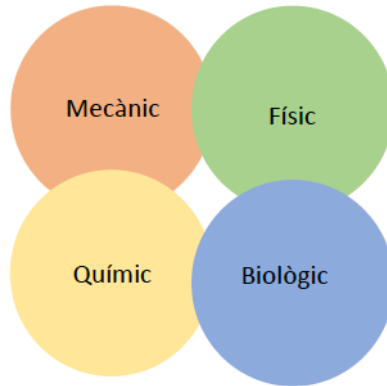


Figura 14. Classificació de les diferents modalitats de tractament. El tractament mecànic inclou la cirurgia, el tractament físic incorpora la radioteràpia, la teràpia fotodinàmica i la hipertèrmia. Dins el tractament químic trobem la quimioteràpia i els tractaments dirigits a dianes moleculars. I finalment, en el grup del tractament biològic trobem la immunoteràpia i els virus oncolítics.

I. Tractament mecànic

i. Cirurgia

És un procediment que consisteix en l'exèresi del tumor. És una de les modalitats de tractament més antigues, freqüents, i amb un alt grau d'efectivitat. S'utilitza en el tractament local de tumors sòlids. Sovint però, la cirurgia resectiva no elimina totes les cèl·lules malignes i, per tant, el tumor pot tornar a créixer al cap d'un temps. Per aquest motiu, sovint es combina amb la radioteràpia, la quimioteràpia i la teràpia hormonal, entre d'altres.

La cirurgia no sempre té com a finalitat la curació del càncer, també juga un paper important en la pal·liació del càncer o fins i tot en la prevenció del càncer, per exemple, al realitzar una mastectomia profilàctica i/o l'extirpació dels ganglis limfàtics més propers. (81)

II. Tractament físic

La finalitat d'aquesta modalitat és eliminar el càncer mitjançant la radiació, la llum o la calor. Dins aquest grup s'inclouen la radioteràpia, la teràpia fotodinàmica i la hipertèrmia.

i. Radioteràpia

La radiació pot causar càncer però també pot curar-lo. La radiació és l'emissió o transmissió d'energia en forma d'ones o partícules que viatgen ràpidament a través de l'espai o la matèria en forma de calor, so i llum. (82) Es produeix per la interacció d'una partícula amb la matèria o la desintegració radioactiva d'un àtom inestable. (83)

Segons l'energia i la capacitat de penetrar en la matèria, la radiació pot trencar els àtoms per generar ions. Els ions són àtoms o molècules carregades elèctricament que es formen quan els àtoms perden o guanyen electrons. La radiació amb energia suficient per eliminar un electró d'un orbital atòmic, s'anomena radiació ionitzant. Aquesta inclou raigs X, raigs gamma, partícules (α) alfa i partícules (β) beta.

La radiació ionitzant trenca els enllaços covalents de les molècules i genera ions a les cèl·lules dels teixits que travessa. (84) El dany per radiació a l'ADN cel·lular és causat per la ionització directa d'àtoms que formen part de la molècula d'ADN o per la producció de radicals lliures que després indueixen canvis a l'ADN (Figura 15). La majoria dels danys cel·lulars es produeixen indirectament a través dels radicals lliures.

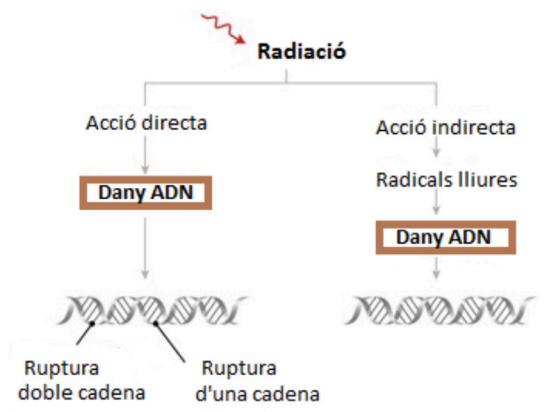


Figura 15. Mecanisme d'acció de la radioteràpia. El dany de l'ADN per radiació pot ser causat per la ionització directa d'àtoms que formen part de la molècula d'ADN o poden ser indirectes per la producció de radicals lliures que després indueixen danys a l'ADN.

La radioteràpia utilitza sobretot radiacions ionitzants amb raigs X. Es poden administrar des d'una font externa, des d'una font introduïda al cos o mitjançant l'administració sistèmica de fàrmacs radioactius. ⁽⁸⁵⁾ La radioteràpia de feixos externs és la més utilitzada per tractar els càncers de cap i coll, mama, pulmó, còlon i pròstata. Hi ha diversos tipus de radioteràpia externa: la radioteràpia conformada tridimensional, la radioteràpia guiada per imatge, la radioteràpia modulada per intensitat i la radioteràpia amb feix de protons, aquesta última causa menys danys als teixits sans.

En la radioteràpia interna, també anomenada braquiteràpia, la font de radiació es col·loca dins o a prop del tumor i d'aquesta manera, permet administrar una alta dosi de radiació al teixit maligne reduint l'exposició del teixit circumdant. ⁽⁸⁶⁾ S'utilitza com a tractament per al càncer de coll uterí, úter, vagina, recte, pròstata, mama, ull, i cap i coll.

Per contra, en la teràpia de radioisòtops sistèmics, com el iode radioactiu o els anticossos monoclonals marcats de forma radioactiva, s'administren per via oral o endovenosa per tractar els tumors de manera sistèmica. Tot i l'administració sistèmica de medicaments radioactius, són agents que estan dirigits específicament al tumor.

La radioimmunoteràpia utilitza anticossos monoclonals conjugats amb radioisòtops per guiar la font de radiació cap a cèl·lules específiques.

La susceptibilitat de les cèl·lules a la radiació ionitzant depèn de diversos factors com la fase del cicle cel·lular, l'activitat metabòlica, l'estat de diferenciació i els factors genètics. ⁽⁷¹⁾ Les cèl·lules són més sensibles a la radiació ionitzant a la fase M del cicle cel·lular. Les cèl·lules que es divideixen ràpidament no són capaces de reparar el dany de l'ADN induït per la radiació ionitzant amb rapidesa i sofreixen apoptosi garantint que l'ADN danyat no passi a les cèl·lules filles. Per tant, l'ús de la radioteràpia en el càncer es basa en el fonament que les cèl·lules cancerígenes, que proliferen ràpidament, són més sensibles al dany produït en l'ADN que les cèl·lules normals.

La recurrència del càncer després de l'èxit de la radioteràpia és bastant freqüent degut a la l'aparició de radioresistència intrínseca o adquirida dins d'una subpoblació de cèl·lules cancerígenes. Això succeeix perquè les cèl·lules mare del càncer són menys sensibles a la radiació ionitzant a causa de: (i) el seu

estat de repòs; (ii) una reparació millorada de l'ADN; (iii) un control del cicle cel·lular regulat a l'alça; (iv) un alt nivell de captadors de radicals lliures; i (v) un microambient que dona suport a la supervivència cel·lular. (74)

Tot i que la dosi completa de radiació es pot administrar en una sessió, en la major part dels casos s'administra en petites fraccions.

L'efecte de la radiació ionitzant no es limita a les cèl·lules cancerígenes, sinó que també danya les cèl·lules sanes i no canceroses. Finalment, cal assenyalar que els efectes secundaris de la radiació depenen de la dosi, l'edat i la zona tractada del cos. (88)

ii. Teràpia fotodinàmica

La teràpia fotodinàmica (PDT) utilitza agents fotosensibilitzadors, llum i oxigen per provocar una reacció fotoquímica que dona lloc a la generació d'oxigen altament reactiu. Aquesta forma d'oxigen d'alta energia pot causar toxicitat directa que condueix a la mort cel·lular, a més de danyar la vascularització del tumor i induir una reacció inflammatòria. (89)

iii. Hipertèrmia

És un dels tractaments més antics per al càncer ja utilitzat per Hipòcrates, però només s'ha aprovat en combinació amb altres modalitat de tractament i no està àmpliament disponible. És una teràpia que utilitza una elevació modesta de la temperatura entre 39 i 48° C per matar específicament les cèl·lules cancerígenes. S'utilitza perquè les cèl·lules cancerígenes són més vulnerables a la calor que les cèl·lules normals a causa del baix nivell d'oxigen i de les condicions àcides del propi teixit tumoral. La hipertèrmia fa més sensibles les cèl·lules cancerígenes tant a la radioteràpia com a la quimioteràpia.

El tractament amb hipertèrmia presenta manca d'especificitat cap a les cèl·lules cancerígenes i la dispersió de la calor no és homogènia per tot el tumor. Malgrat tot, hi han nous enfocaments força esperançadors per fer front a aquestes limitacions gràcies als progressos en el camp de la nano tecnologia. (90)

III. Tractament químic

Els tractaments químics del càncer tenen com a objectiu destruir el tumor mitjançant agents com ara medicaments quimioterapèutics citotòxics i medicaments específics. Tots ells constitueixen una teràpia sistèmica administrada per via endovenosa al torrent sanguini.

i. Quimioteràpia

L'origen de la quimioteràpia es remunta a principis dels anys quaranta. Com a curiositat assenyalar que durant la Segona Guerra Mundial es va alliberar gas mostassa dins un vaixell bombardejat. Tan el personal civil com militar va ser exposat accidentalment al gas mostassa i molts d'ells van morir, les autòpsies van revelar un baix recompte de glòbuls blancs. Així, casualment, es va descobrir l'acció tòxica d'aquest gas de guerra sobre les cèl·lules del sistema hematopoètic. Posteriorment, l'any 1946, per tal de generar un compost més estable, els farmacòlegs Alfred Gilman i Louis Goodman van substituir el sofre per nitrogen i van provar la mostassa nitrogenada obtinguda que es va anomenar mostina. De fet, el mostí va ser el primer agent quimioterapèutic utilitzat per tractar el càncer. ⁽⁹¹⁾

Tots els medicaments quimioterapèutics actuals es poden classificar en diverses categories segons el seu mecanisme d'acció:

- a. Agents modificadors de l'ADN
- b. Antimetabòlits
- c. Verins del fus mitòtic (inhibidors de la mitosi)
- d. Inhibidors de la topoisomerasa (bloquejadors d'enzims que actuen sobre l'ADN)
- e. Antibiótics citotòxics

La majoria dels fàrmacs quimioteràpics actuen sobre les cèl·lules en diferents fases del cicle cel·lular. Les cèl·lules canceroses es reproduïxen amb major rapidesa lo que permet atacar-les amb més facilitat. Els quimioteràpics no poden diferenciar entre les cèl·lules sanes vs. les cèl·lules canceroses, i a conseqüència d'això, se'n deriven efectes secundaris o adversos. ⁽⁸¹⁾

a. Agents modificadors de l'ADN

Els agents alquilants són els més utilitzats, tenen en comú grups alquils amb capacitat d'afectar, mitjançant un procés anomenat d'alquilació, l'estabilitat de l'ADN i danyar l'ADN en cèl·lules que es divideixen ràpidament. Els canvis en l'estructura de l'ADN induïts per agents alquilants o agents similars als alquilants condueixen a la detenció del cicle cel·lular impedit la síntesi de nou ADN. Bloquegen la replicació de l'ADN i la transcripció de l'ARN i, per tant, la mitosi i la síntesi de proteïnes. Els agents alquilants funcionen en totes les fases del cicle cel·lular, però la seva eficàcia depèn de la proliferació cel·lular.

Hi ha diverses classes d'agents alquilants classificats d'acord amb les seves estructures químiques i els seus mecanismes d'acció (Taula 10). (81)

Taula 10. Mecanisme d'acció i llistat d'agents alquilants administrats en el tractament de quimioteràpia.

AGENTS ALQUILANTS		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Mostasses de nitrogen	Ciclofosfamida Ifosfamida Mecloretamina Clorambucil Melfalà	Alquilació d'ADN
Aziridines	Tiotepa Mitomicina C Diazicona	Alquilació d'ADN
Alquilsulfonats	Busulfà Hidroxiurea Imatinib	Alquilació d'ADN
Nitrosoureas	Carmustina Lomustina	Alquilació d'ADN
Triazenes i hidrazenes	Dacarbazina Temozolomina	Alquilació d'ADN
Agents similars als alquilants	Cisplatí Oxaliplatí Carboplatí	Formació d'adductes d'ADN

b. Antimetabòlits

Els antimetabòlits són fàrmacs quimioteràpics que actuen imitant molècules endògenes —àcid fòlic, pirimidines o purines— per poder substituir els components bàsics normals de l'ARN i l'ADN. (92) Quan les cèl·lules incorporen aquestes substàncies al seu metabolisme cel·lular perden així la capacitat de dividir-se. Són més actius durant la fase S del cicle cel·lular durant la qual es produeix la síntesi d'ADN. Els fàrmacs antimetabòlits tenen efectes limitats sobre les cèl·lules de la fase G₀ (Figura 1).

L'any 1947 el Dr. Sidney Farber, patòleg pediàtric, va descobrir que aquests fàrmacs eren útils com a agents anticancerígens al observar que l'aminopterina era capaç d'induir remissions en els infants amb leucèmia (Taula 11). (81)

Taula 11. Mecanisme d'acció i llistat de fàrmacs antimetabòlits administrats en els tractaments de quimioteràpia. DHFR (dihidrofolat reductasa), TS (timildat sintasa), GARFT (glicinamida ribonucleòtid formiltransferasa) i RR (ribonucleòtid reductasa).

ANTIMETABÒLITS		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Anàlegs de l'àcid fòlic (antifolats)	Metrotrexat Pemetrexed	Inhibició de la DHFR Inhibició de la DHFR, la TS, la GARFT
Anàlegs de la pirimidina	5-Fluorouracil Citarabina Gemcitabina Azacitidina	Inhibició de la TS Inhibició de l'ADN polimerasa Incorporació a l'ADN Inhibició de l'ADN metiltransferasa
Anàlegs de la purina	Mercaptopurina Fludarabina	Incorporació a l'ADN Inhibició de l'ADN polimerasa i la RR

c. Verins del fus mitòtic (inhibidors de la mitosi)

Els alcaloides vegetals interfereixen en els microtúbuls que formen el fus mitòtic requerit per la divisió precisa dels cromosomes. (93) Aquests fàrmacs afecten la mitosis entrant en contacte amb el punt d'assemblatge del fus que condueix a la detenció del cicle cel·lular i la mort cel·lular. Els microtúbuls són els components principals del citoesquelet i formen el fus mitòtic responsable de l'alineació dels cromosomes i la seva segregació a les cèl·lules filles (Taula 12).

Taula 12. Mecanisme d'acció i llistat dels alcaloides vegetals administrats en els tractaments de quimioteràpia.

ALCALOIDES VEGETALS		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Alcaloides de la Vinca	Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Eviten l'assemblatge dels microtúbuls
Taxans	Paclitaxel Docetaxel	Eviten el desassemblatge dels microtúbuls

d. Inhibidors de la topoisomerasa (bloquejadors d'enzims que actuen sobre ADN)

Els inhibidors de la topoisomerasa interfereixen en l'activitat d'enzims específics, les topoisomerases. Les topoisomerases són enzims capaços d'actuar sobre la topologia de l'ADN, ja sigui enredant-lo per permetre que s'emmagatzemi de manera més compacte o desenredant-lo perquè controli la síntesi de proteïnes i faciliti la replicació de l'ADN. La inhibició de les topoisomerases condueix a la inhibició del creixement i l'apoptosi (Taula 13).

En base al tipus de mecanisme que utilitzen les topoisomerases es poden dividir en dos grups:

- Topoisomerases tipus I
Tallen un filament d'ADN, d'aquesta manera permeten que s'alliberin les tensions internes degudes a un excessiu enrotllament o a un enrotllament deficient. Un cop la tensió s'ha alleugerat, enganxa els extrems del filament tallat.
- Topoisomerases tipus II
Tallen ambdós filaments de l'hèlix d'ADN simultàniament per gestionar els superenrotllaments i d'altres construccions caòtiques dins la cadena d'ADN. (94)

Taula 13. Mecanisme d'acció i llistat dels inhibidors de la topoisomerasa administrats en els tractaments de quimioteràpia.

INHIBIDORS DE LA TOPOISOMERASA		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Inhibidors de la topoisomerasa I	Irinotecan Topotecan	Inhibeixen la topoisomerasa tipus I
Inhibidors de la topoisomerasa II	Etopòsid Tenipòsid Mitoxantrona	Actuen com verins de la topoisomerasa II

e. Antibiótics citotòxics

Són substàncies naturals produïdes fonamentalment per fongs capaços d'alterar el creixement d'altres cèl·lules. Són antimicrobians que actuen com agents anticancerígens, i hi trobem dos subgrups (Taula 14):

- Antraciclins
S'intercalen entre les bases de l'ADN i produeixen alteracions en la replicació i transcripció proteica. A més a més, provoquen una inhibició de la topoisomerasa tipus II, produint la ruptura de l'ADN i l'alteració dels processos de reparació. Finalment, produeixen una alteració de la membrana cel·lular unint-se a proteïnes específiques que donen lloc a la producció de radicals lliures.
- Bleomicines
Actuen com un catalitzador que redueix l'oxigen i genera radicals lliures que actuen sobre l'ADN trencant cadenes simples o dobles. (81)

Taula 14. Mecanisme d'acció i llistat dels inhibidors dels antibiótics citotòxics administrats en els tractaments de quimioteràpia.

ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Antraciclins	Daunorubicina Doxorubicina Amribicina Aclarubicina	Verins de la topoisomerasa II Verins de la topoisomerasa II Verins de la topoisomerasa II Inhibeix la topoisomerasa tipus II
Bleomicines	Bleomicina	Dany a l'ADN

La majoria dels agents quimioteràpics convencionals no afecten únicament a les cèl·lules tumorals, sinó també a les cèl·lules de teixits sans que es divideixen ràpidament i això causa efectes secundaris greus, en concret, mielosupressió, immunosupressió, cardiotoxicitat, nefrotoxicitat, calvície, mucositis, nàusees, vòmits, diarrea i símptomes similars a la grip. (95)

ii. Teràpia dirigida

Les teràpies dirigides utilitzen fàrmacs que interactuen amb una diana molecular específica per actuar de manera selectiva sobre els gens del càncer, les proteïnes o l'entorn que contribueix al seu creixement. (96) Els medicaments dirigits a dianes moleculars específiques d'un càncer en particular ens permeten reduir el dany col·lateral de la teràpia. Les teràpies dirigides milloren la toxicitat i poden adaptar-se al perfil individual del tumor d'un pacient. Per poder utilitzar-se en un entorn de medicina personalitzat també conegut com a medicaments oncològics de precisió han d'anar acompanyats de diagnòstics complementaris. Aquests diagnòstics es basen en biomarcadors que són capaços de predir si és probable que un pacient es beneficiï del tractament amb un medicament concret.

Recentment, s'han introduït molècules d'ARN i microARN interferents, però els fàrmacs terapèutics dirigits es poden classificar en:

- Fàrmacs de molècules petites

Difonen ràpidament a través de les membranes cel·lulars i poden assolir objectius intracel·lulars i extracel·lulars. Solen interferir en l'activitat enzimàtica d'una proteïna. La majoria són inhibidors de quinases, però la teràpia dirigida ha anat més enllà i a inclòs agents dirigits a dianes no quinases com ara les histones deacetilases (HDAC), la poli ADP ribosa polimerasa (PARP), el receptor suavitzat (SMO) i el proteosoma (Taula 15).

Taula 15. Fàrmacs de molècules petites inhibidors de quinases. EGFR (receptors del factor de creixement epidèrmic), HER2 (receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà), ALK (limfoma quinasa anaplàsic), VEGFR (factor de creixement endotelial vascular), RTK (receptor tirosina quinasa), PDGFR α (receptor α del factor de creixement derivat de plaquetes).

FÀRMACS DE MOLÈCULES PETITES		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Inhibidors de les quinases	Erlotinib Gefitinib Lapatinib Afatinib Crizotinib Alectinib Ceritinib Sorafenib Sunitinib Imatinib Dasatinib Nilotinib Vemurafenib Drabafenib Trametinib Idelalisib Copanlisib Temsirolimus Everolimus	Inhibició EGFR Inhibició EGFR Inhibició EGFR, HER2 Inhibició EGFR, HER2 Inhibició ALK Inhibició ALK Inhibició ALK Inhibició diverses quinases Inhibició RTKs, VEGFR Inhibició ABL, c-KIT, PDGFR α Inhibició ABL Inhibició ABL Inhibició BRAF Inhibició BRAF Inhibició MEK Inhibició PI3 K δ Inhibició PI3 K α , PI3 K δ Inhibició mTOR Inhibició mTOR
Inhibidors de la histona deacetilases (HDAC)	Vorinostat Romidepsin Chidamide Panobinostat Belinostat	Inhibició HDAC
Inhibidors de la Poli ADP ribosa polimerases (PARP)	Olaparib Rucaparib Niraparib	Inhibició PARP
Inhibidors del receptor suavitzat (SMO)	Vismodegib Sonidegib	Inhibició SMO*
Inhibidors del proteosoma	Bortezomib Carfilzomib Ixazomib	Inhibició proteosoma**

* És una proteïna de 7 transmembranes que sol ser inhibida pel receptor Patched1 (PTCH1).

** És un complex de proteïnes cilíndriques multi-subunitats que es troba al nucli i al citoplasma de les cèl·lules eucariotes que degrada les proteïnes obsoletes o mal plegades.

- Anticossos monoclonals

Els anticossos monoclonals van ser descoberts l'any 1975 pel Dr. Milstein i el Dr. Köhler. La teràpia dirigida mitjançant anticossos monoclonals (mAbs) aprofita les propietats úniques dels anticossos per reconèixer proteïnes específiques de la superfície cel·lular que interrompen les seves vies de senyalització o indueixen una resposta immune que destrueix les cèl·lules cancerígenes. ⁽⁹⁷⁾ Els anticossos són unes immunoglobulines que utilitza el nostre sistema immunitari per combatre els patògens que reconeixen mitjançant unes molècules específiques anomenades antígens.

Els anticossos s'han convertit en una part fonamental de la teràpia dirigida, ja que interactuen amb l'objectiu amb un alt grau d'especificitat i, per tant, eviten els efectes secundaris no desitjats.

Els fàrmacs basats en anticossos s'administren generalment per via intravenosa o subcutània. La primera teràpia amb mAb es va aprovar l'any 1986 per al rebuig del trasplantament.

Podem distingir els mAbs contra les proteïnes de superfície associades a tumors, que poden ser reconegudes per anticossos específics que desencadenen la seva destrucció activant el sistema del complement, induint l'apoptosi o mitjançant la citotoxicitat cel·lular dependent dels anticossos. I els mAbs que s'uneixen a proteïnes/receptors de senyalització que només exerceixen la seva activitat anticancerígena per citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos. Tot i això, també són capaços d'interrompre les vies de senyalització activades per aquestes proteïnes.

S'han aprovat més de 20 mAbs per al tractament de diferents càncers dirigits contra proteïnes superficials associades a tumors. A moltes d'aquestes proteïnes superficials se'ls ha assignat un número de CD («Cluster de Diferenciació») per identificar els epítops o determinants antigènics (lloc on l'antigen s'uneix a l'anticòs) reconeguts pels mAbs (Taula 16).

Els mAbs també es poden utilitzar com a vehicles de distribució, guiant molècules radioactives o toxines cap a les cèl·lules cancerígenes per destruir-les. ⁽⁵⁸⁾ Aquests conjunts anticòs-fàrmac són un tipus d'immunotoxines.

Taula 16. Classificació de mAbs contra proteïnes superficials associades a tumors i mAbs contra molècules i receptors de senyalització extracel·lular oncogènica.

ANTICOSSOS MONOCLONALS		
TIPUS	FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
mAbs contra les proteïnes de superfície associades a tumors	Rituximab Ofatumumab Obinutuzumab Daratumumab Dinutuximab Blinatumomab Alemtuzumab Elotuzumab	Inhibició CD20 Inhibició CD20 Inhibició CD20 Inhibició CD38 Inhibició GD2 Inhibició CD19 Inhibició CD52 Inhibició SLAMF7
mAbs contra les molècules i receptors de senyalització extracel·lular oncogènica	Trastuzumab Pertuzumab Cetuximab Panitumumab Bevacizumab Ramucirumab Olaratumab	Inhibició HER-2 Inhibició HER-2 Inhibició EGFR Inhibició EGFR Inhibició VEGF-A Inhibició VEGFR2 Inhibició PDGFR α
Immunotoxines	Inotuzumab ozogamicina Rituximab i hialuronidasa humana Ibritumomab tiuxetan Brentuximab vedotin Trastuzumab emtansine	CD22 CD20 CD20 CD30 HER2

iii. Teràpia hormonal

La hormonoteràpia utilitza fàrmacs que modifiquen les hormones per frenar el creixement de certs tumors. La teràpia hormonal actua evitant la síntesi d'hormones o bé, alterant els seus efectes sobre determinades cèl·lules.

Aquest tipus de tractament està dirigit a tumors que presenten receptors hormonals a la superfície de les seves cèl·lules i, per tant, són hormonodependents. Fonamentalment, s'utilitzen en el tractament del càncer de mama i el càncer de pròstata però també en d'altres tipus de càncers com els d'ovari i els tumors neuroendocrins (Taula 17).⁽⁹⁸⁾

Taula 17. Llistat i mecanisme d'acció dels fàrmacs administrats en la teràpia hormonal.

FÀRMACS HORMONALS CÀNCER DE MAMA	MECANISME D'ACCIÓ
Tamoxifè	Bloquegen la unió dels estrògens al seu receptor (antiestrògen)
Inhibidors de l'aromatasa: Anastrozol Letrozol Exemestà	Inhibeixen síntesi d'estrògens
Inhibidors LH-RH	Castració química
Faslodex	Bloquegen la unió dels estrògens al seu receptor (antiestrògen)
Inhibidors de ciclins: Palbociclib Ribociclib Abemaciclib	Inhibeixen síntesi d'estrògens
Leuprolide Goserelina Triptorelona	Agonistes LH-RH (castració química)
Flutamida Bicalutamida Enzalutamida Apalutamida	Bloquegen la unió dels andrògens al seu receptor (antiandrògen)
Abiraterona	Inhibeixen síntesi d'andrògens

IV. Tractament biològic

S'inclouen les teràpies que impliquen l'ús d'anticossos, proteïnes recombinants, virus i cèl·lules. Els mAbs que s'utilitzen per interferir amb les vies de senyalització o per guiar les toxines cap a les cèl·lules diana s'han comentat en l'apartat de teràpies dirigides, tot i que la seva activitat anticancerígena es deu, en part, a l'activació del sistema immunitari de l'hoste. (81)

i. Immunoteràpia

La immunoteràpia contra el càncer o immuno-oncologia fa referència a un tipus de tractament que estimula el sistema immunitari del pacient permetent una forta resposta immunològica contra el tumor.

El concepte d'immunoteràpia va néixer quan es va observar que la infecció bacteriana concomitant que patia un pacient causava una remissió espontània de tumors normalment incurables. L'any 1893, el cirurgià nord-americà William B. Coley va tractar amb èxit pacients amb càncer injectant bacteris morts per calor. (100) Des d'aquesta primera intervenció contra el càncer, les principals fites de la immunoteràpia han sigut el descobriment de les cèl·lules dendrítiques (DC) l'any 1973; el desenvolupament dels primers receptors d'antígens quimèrics (CAR) l'any 1989; la clonació del primer antígen tumoral al 1991 i la identificació l'any 1995 de la primera molècula de punt de control, la proteïna citotòxica associada al limfòcit T4 (CTLA-4). (101)

El nostre sistema immunitari es pot classificar en sistema immunitari innat i adaptatiu (Figura 16). El sistema immunitari ens protegeix dels patògens, però no s'optimitza per respondre contra el càncer, ja que les cèl·lules cancerígenes sorgeixen de les nostres pròpies cèl·lules. Tot i així, fins i tot les cèl·lules cancerígenes poden ser atacades pel sistema immunitari quan expressen els anomenats antígens tumorals. (102)

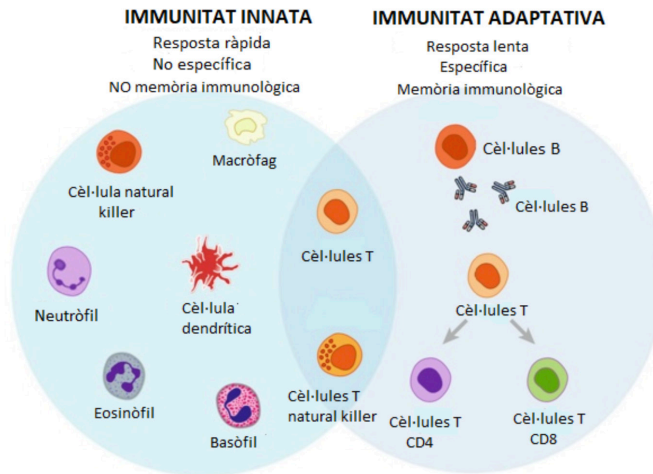


Figura 16. Sistema immunitari innat i adaptatiu. El sistema immunitari innat constitueix una primera línia de defensa ràpida basada en factors com les proteïnes del complement i diversos components cel·lulars, inclosos els granulòcits (basòfils, eosinòfils i neutròfils), mastòcits, macròfags, cèl·lules dendrítiques i les cèl·lules natural killer. El sistema immunitari adaptatiu és més específic però més lent i es basa en anticossos, cèl·lules B i limfòcits T CD4 i CD8. El sistema immunitari innat i adaptatiu treballen estretament mitjançant limfòcits citotòxics, és a dir, cèl·lules T natural killer i cèl·lules T $\gamma\delta$.

Un antigen tumoral és una substància produïda per les cèl·lules tumorals que el sistema immunitari pot reconèixer i iniciar una resposta immune. Els antígens tumorals es classifiquen en antígens específics del tumor (TSA) i antígens associats al tumor (TAA). Els TSA només estan presents a les cèl·lules tumorals, mentre que els TAA són presents principalment a les cèl·lules tumorals, però també a les cèl·lules sanes. Aquests antígens poden ser proteïnes de la superfície cel·lular o petites parts de molècules intracel·lulars presentades a la superfície cel·lular com a part del complex d'histocompatibilitat principal (CHP).

Els tractaments d'immunoteràpia contra el càncer inclouen mAbs específics de tumors, vacunes terapèutiques contra el càncer, teràpies cel·lulars, citoquines i inhibidors del punt de control immunitari. Aquests tractaments es poden classificar en immunoteràpia activa i passiva (Figura 17). (101)

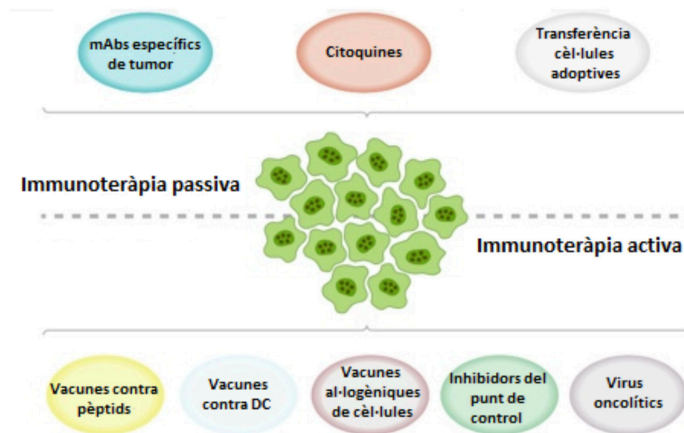


Figura 17. La immunoteràpia es pot classificar en immunoteràpia passiva i activa. La immunoteràpia passiva inclou l'ús de mAbs específics del tumor, citoquines i transferència de cèl·lules adoptives, mentre que la immunoteràpia activa es refereix a vacunes contra pèptids, vacunes contra cèl·lules dendrítiques (DC), vacunes al·logèniques de cèl·lules, inhibidors del punt de control i virus oncolítics.

- Teràpia de citoquines

Les citoquines són un grup de petites proteïnes de senyalització extracel·lular que actuen mitjançant la unió als receptors de citoquines que activen la via de senyalització JAK-STAT i que se sap que regulen les respostes inflamatòries i immunes. Provoquen una resposta immune no

específica que no va dirigida contra un antigen específic. Les citocines immunoestimuladores com la interleucina-2 i l'interferó- α estimulen una resposta immune àmplia.

La interleucina-2 s'uneix als receptors de la superfície de les cèl·lules T estimulants-les a proliferar i a produir citocines mitjançant l'activació de múltiples tipus de cèl·lules immunes, incloses les cèl·lules T efectores i les cèl·lules T reguladores. L'interferó- α afavoreix la diferenciació i l'activitat de les cèl·lules immunes de l'hoste. Juntament amb l'interferó- β , l'interferó- α produeixen una resposta general a una infecció viral i ajuden a bloquejar la replicació viral.

Afavoreixen la degradació de l'ARN i bloquegen la síntesi de proteïnes en cèl·lules veïnes no infectades, indueixen apoptosi en cèl·lules infectades per virus i milloren l'activitat de les cèl·lules assassines naturals. (81)

- Immunoteràpia cel·lular

És una modalitat d'immunoteràpia passiva basada en l'expansió, activació o manipulació *in vitro* de cèl·lules del pacient que posteriorment s'injecten de nou al pacient per atacar el tumor. (103) S'utilitzen la teràpia amb cèl·lules dendrítiques i la teràpia amb cèl·lules CAR-T (Taula 18).

La teràpia amb cèl·lules dendrítiques és una immunoteràpia cel·lular que indueix les cèl·lules dendrítiques a presentar antigens tumorals als limfòcits T que s'activen per destruir cèl·lules cancerígenes que presenten el mateix antigen tumoral a la seva superfície. (104) Les cèl·lules dendrítiques expressen receptors de reconeixement de patrons (RRP) que els permeten reconèixer i fagocitar patògens invasors. Els RRP són receptors transmembrana o intracel·lulars que actuen com a sistema d'alarma per alertar el sistema immunitari innat i adaptatiu d'una infecció.

Les cèl·lules dendrítiques actuen com a missatgers entre el sistema immunitari innat i l'adaptatiu.

Les cèl·lules dendrítiques activades divideixen les proteïnes del patògen fagocitat en fragments de pèptids que s'uneixen a les proteïnes del complex d'histocompatibilitat major (CHM) recentment sintetitzades que porten els fragments a la superfície de la cèl·lula dendrítica. Les

cèl·lules dendrítiques presenten aquests fragments o antígens al sistema immunitari adaptatiu. Per això, les cèl·lules dendrítiques s'anomenen cèl·lules presentadores d'antígens. Les cèl·lules presentadores d'antígens activen els limfòcits preparant-los per matar altres cèl·lules que presenten l'antigen. Així mateix, es pot induir a les cèl·lules dendrítiques a presentar antígens tumorals que creen limfòcits per destruir cèl·lules cancerígenes que expressen l'antigen tumoral.

Es poden utilitzar diferents estratègies per activar les cèl·lules dendrítiques, inclosa la vacunació terapèutica *in vivo* o activació *ex vivo*.

La teràpia amb cèl·lules CAR-T és una immunoteràpia cel·lular en què els limfòcits T són modificats genèticament *ex vivo* per millorar la seva acció contra un tumor, col·locant un receptor a la seva superfície (receptor CAR) específic per a un antigen. (105) En aquesta modalitat terapèutica, les cèl·lules T d'un pacient busquen, reconeixen i ataquen les cèl·lules cancerígenes.

Taula 18. Fàrmacs administrats en la immunoteràpia cel·lular. Sipuleucel-T utilitza les cèl·lules dendrítiques per atacar les cèl·lules cancerígenes. Axicabtagene ciloleucel i Tisagenlecleucel fan servir les cèl·lules CAR-T.
PAP: fosfatasa àcida prostàtica.

IMMUNOTERÀPIA CEL·LULAR	
FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Sipuleucel-T	PAP
Axicabtagene ciloleucel	CD19
Tisagenlecleucel	CD19

- Teràpia de control immunològic

Les cèl·lules sanes tenen un mecanisme per ser reconegudes com a tal i que el sistema immune no les ataquí. Aquest punt de control es troba a la superfície dels limfòcits T i el componen molècules com la PD-1, la PD-L1 i la CTLA4. Quan una cèl·lula sana entra en contacte amb aquestes molècules, els limfòcits T la reconeixen com a sana i no la destrueixen. Les cèl·lules canceroses al haver sigut anteriorment cèl·lules sanes tenen aquest mecanisme, i això els permet camuflar-se i que els limfòcits T no

les reconeguin com a malignes. Aquest tipus de teràpia utilitza inhibidors d'aquests punts de control per dirigir-se a les molècules CTLA4, PD-1 i PD-L1 (Taula 19). ⁽¹⁰⁶⁾

Taula 19. Llista de fàrmacs inhibidors del punt de control immunitari i el seu mecanisme d'acció.

INHIBIDORS DEL PUNT DE CONTROL IMMUNITARI	
FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ
Ipilimumab	Inhibició CTLA-4
Nivolumab	Inhibició PD-1
Pembrolizumab	Inhibició PD-1
Atezolizumab	Inhibició PD-L1
Avelumab	Inhibició PD-L1
Durvalumab	Inhibició PD-L1

- Virus oncolítics

Els virus oncolítics són virus que infecten i destrueixen preferentment les cèl·lules cancerígenes. La idea de tractar el càncer amb virus es basa en l'observació de la regressió espontània del càncer després d'infeccions víriques. La preferència dels virus oncolítics per les cèl·lules cancerígenes es basa en els avantatges de creixement selectiu dels virus de les cèl·lules cancerígenes en comparació amb les cèl·lules normals. Les cèl·lules cancerígenes proliferen més ràpidament i són els millors objectius per a la replicació viral. ⁽¹⁰⁷⁾

L'enginyeria genètica de virus oncolítics té com a objectiu eliminar els gens virals no essencials augmentant la seguretat, l'activitat oncolítica i l'especificitat de les cèl·lules cancerígenes.

Talimogene laherparepvec o T-vec és un virus herpes simple 1 (VHS-1) atenuat per enginyeria genètica del qual es van eliminar dos gens virals i es va afegir un gen humà. El disseny T-vec està dirigit a un doble èxit que consisteix en la destrucció directa de la cèl·lula tumoral pel virus i la inducció d'una resposta immune contra els antígens tumorals. ⁽¹⁰⁸⁾

ii. Tecnologia CRISPR-Cas9

El seu nom prové de l'anglès i es traduiria com «Repeticions Palindròmiques Curtes Agrupades i Regularment Interespaciades». CRISPR està associat al nom d'una altra proteïna, que acostuma a ser Cas9, encara que pot ser un altre tipus de Cas. La tecnologia CRISPR permet editar el material genètic de les cèl·lules. Pot tallar seqüències d'ADN i substituir-les per unes altres que puguin corregir errors genètics o donar propietats millorades respecte les seqüències inicials.

Aquesta tecnologia té el seu origen l'any 1987, quan es va publicar que uns bacteris eren capaços de combatre infeccions víriques inactivant el material genètic del virus. Aquests bacteris tenen zones en el seu ADN que presenten repeticions palindròmiques i es creia que no tenien una funció aparent. L'any 2003, el Dr. Martinez Mojica, va descobrir que aquestes seqüències repetides, que va anomenar CRISPR, resultaven ser un mecanisme de defensa dels microorganismes contra el virus. Entre les seqüències d'ADN repetides, hi ha fragments del genoma dels invasors, el que permetrà reconèixer-los si ataquen de nou, és a dir, actuen com una vacuna genètica.

Més tard, la Dra. Charpentier conjuntament amb la Dra. Doudna van descobrir la nucleasa Cas 9, un enzim especialitzat en tallar l'ADN.

La tecnologia CRISPR-Cas9 permet dissenyar una molècula d'ARN guia i la seva associació a l'enzim Cas9. Aquesta molècula s'introdueix en una cèl·lula perquè reconegui el lloc exacte del genoma on ha de fer la modificació i guia Cas9 perquè faci el tall. CRISPR-Cas9 és una potent eina d'edició genòmica que pot ser programada per reconèixer qualsevol fragment d'ADN i una gran esperança en el tractament de molts càncers. ⁽¹⁰⁹⁾

iii. Trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques o de medul·la òssia (TCMH)/TMO)

El Dr. Donnall Thomas, premi Nobel de medicina l'any 1990, és considerat el pare del trasplantament de progenitors hematopoètics. L'any 1957, va observar que els pacients tractats amb radiacions i que se'ls administrava medul·la òssia d'un donant sa, alguns d'ells es curaven. ⁽¹¹⁰⁾

El primer transplantament de progenitors hematopoètics del nostre país va tenir lloc l'any 1976 pel Dr. Rozman a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Els progenitors hematopoètics són una sèrie de cèl·lules que es localitzen principalment a la medul·la òssia d'alguns ossos (estern, costelles, vèrtebres, ossos plans del crani i os ilíac). En un petit número, també podem trobar-ne a la sang perifèrica. Ens referim a aquestes cèl·lules com a cèl·lules mare ja que, són les precursoras de totes les cèl·lules sanguínies. Els progenitors hematopoètics poden afrontar diferents camins en funció de la cèl·lula sanguínia que es produeixi: la línia mieloide (eritròcits, plaquetes, granulòcits, monòcits) i la línia limfoide (limfòcits B, limfòcits T i les cèl·lules Natural Killer). (16)

La finalitat d'aquesta teràpia és restaurar els progenitors hematopoètics per uns de sans amb la finalitat de que les cèl·lules sanguínies produïdes a partir d'aquell moment no presentin alteracions prèvies.

Tipus de transplantaments:

- Autòleg, autogènic o autotransplant: el pacient és el donant.
- Singènic o isogènic: el donant és un germà univitel·lí.
- Alogènic: el donant és una altra persona. Pot ser que procedeixi del mateix entorn familiar o bé sigui una persona que tingui compatibilitat.

3.7. PRONÒSTIC DEL CÀNCER

Tant en medicina com en odontologia el pronòstic fa referència a la probable evolució que tindrà la malaltia, la probabilitat de recuperació o bé, que aquesta reaparegui.

En oncologia el pronòstic dependrà dels següents factors:

- Tipus i ubicació del càncer
- Grau del càncer. Ens indica com d'atípiques són les cèl·lules cancerígenes. Amb aquesta informació tenim una idea del grau de diferenciació cel·lular i amb quina rapidesa el càncer pot créixer i/o disseminar-se. Generalment s'assumeix que a major grau de diferenciació cel·lular millor és el pronòstic del càncer, ja que les cèl·lules neoplàsiques encara mantenen una gran similitud respecte a les cèl·lules normals d'aquell mateix teixit.

- Estadi del càncer. Ens informa de la grandària i si s'ha disseminat a altres parts del cos.
- Edat i estat de salut previ.
- Resposta al tractament.

Hi ha diferents tipus d'estadificació, però el sistema més comunament utilitzat i útil per la majoria dels tipus de càncer en adults és el sistema TNM (Tumor/ Nòdul limfàtic/Metàstasi) establert per l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) i l'*International Union for Cancer Control* (UICC).⁽¹¹¹⁾

En el sistema TNM a cada càncer se li assigna una lletra o un número per descriure: el tumor, els ganglis limfàtics i les metàstasi.^(111,112)

La categoria «T» ens aporta informació sobre les característiques del tumor primari; la seva grandària, la profunditat d'invasió de l'òrgan on s'ha originat el càncer i si s'ha estès a teixits propers.

- TX: el tumor no es pot mesurar.
- T0: no hi ha evidència d'un tumor primari (no es pot localitzar).
- Tis: les cèl·lules canceroses només creixen a la capa més superficial sense envair els teixits més profunds. També se l'anomena càncer *in situ* o precàncer.
- Els números que hi ha després de la T (T1, T2, T3 i T4) descriuen la grandària del tumor i/o l'extensió a estructures properes. Quan més gran sigui el número T més gran és el tumor i/o més ha envaït els teixits del voltant.

La categoria «N» indica si el càncer s'ha propagat als ganglis limfàtics circumdants.

- NX: no es poden avaluar els ganglis limfàtics propers.
- N0: els ganglis limfàtics del voltant no presenten càncer.
- Els números després de la N (N1, N2, N3) ens informen de la grandària, la ubicació i/o el número de ganglis limfàtics propers afectats pel càncer. Quan més gran sigui el número N més gran és el tumor i/o més ha envaït els teixits del voltant.

La categoria «M» informa si el càncer s'ha propagat a altres parts del cos i ha fet metàstasi.

- MX: no pot mesurar-se la metàstasi.
- M0: no hi ha metàstasi.
- M1: hi ha presència de metàstasi.

Per molts càncers, les combinacions TNM s'agrupen en estadis genèrics (Taula 20). ⁽¹¹²⁾

Taula 20. Estadiatge del càncer.

ESTADI	SIGNIFICAT
Estadi 0	Hi ha cèl·lules cancerígenes però no s'han disseminat a teixits circumdants. També s'anomena carcinoma <i>in situ</i> o CIS. El CIS no és càncer però pot convertir-se en un.
Estadi I, II, III	Hi ha càncer present. Quan més gran és el nombre, més gran és el tumor i tant més s'ha estès en els teixits propers.
Estadi IV	El càncer s'ha disseminat a parts distants del cos

En canvi, en oncologia pediàtrica el sistema TNM no és una eina adequada per mesurar l'extensió de la malaltia neoplàsica en els infants. Per això, s'han desenvolupat sistemes d'estadificació específics per als càncers infantils. L'any 2014 es van reunir l'*International Union for Cancer Control* (UICC), el Dana-Farver Cancer Institute i el Hospital for Sick Children de Toronto i van recomanar com a sistema d'estadificació les «Guies de Toronto per l'estadificació o estadiatge del càncer pediàtric». ⁽¹¹²⁾ És important assenyalar que aquestes mateixes guies recomanen sistemes d'estadificació específics per alguns càncers (Taula 21). ⁽¹¹⁴⁾

Taula 21. Guies de Toronto per l'estadificació del càncer infantil. INRGSS: Sistema Internacional d'Estadificació Grups de Risc del Neuroblastoma. M: Estadi de metàstasi en el Meduloblastoma. MS: Metastàtic especial. IRSS: Sistema Internacional d'Estadificació del Retinoblastoma. FIGO: Federació Internacional de Ginecologia y Obstetrícia.

DIAGNÒSTIC	NIVELL 1 SISTEMA D'ESTADIFICACIÓ (baixos recursos)	NIVELL 2 SISTEMA D'ESTADIFICACIÓ (alts recursos)
Leucèmia limfoblàstica aguda	SNC negatiu	SNC1
	SNC positiu	SNC2 SNC3
Leucèmia mieloide aguda	SNC negatiu SNC positiu	SNC negatiu SNC positiu
Limfoma de Hodgkin	Ann Arbor-estadi IA/B Ann Arbor-estadi IIA/B Ann Arbor-estadi IIIA/B Ann Arbor-estadi IVA/B	Ann Arbor-estadi IA/B Ann Arbor-estadi IIA/B Ann Arbor-estadi IIIA/B Ann Arbor-estadi IVA/B
Limfoma no Hodgkin	Limitat	St Jude/Murphy-estadi I St Jude/Murphy-estadi II St Jude/Murphy-estadi III
	Avançat	St Jude/Murphy-estadi IV
Neuroblastoma	Localitzat Locoregional Metastàtic INRGSS- malaltia MS	INRGSS-localitzat L1 INRGSS-locoregional L2 INRGSS-metastàtic M INRGSS- malaltia MS
Tumor de Wilms	Localitzat	Estadi I/y-estadi I Estadi II/y-estadi II Estadi III/y- estadi III
	Metastàtic	Estadi IV
Rabdomiosarcoma	Localitzat	TNM estadi 1 TNM estadi 2 TNM estadi 3
	Metastàtic	TNM estadi 4
Sarcoma de teixits tous no-rabdomiosarcoma	Localitzat	TNM estadi 1 TNM estadi 2 TNM estadi 3
	Metastàtic	TNM estadi 4
Osteosarcoma	Localitzat Metastàtic	Localitzat Metastàtic
Sarcoma de Ewing	Localitzat Metastàtic	Localitzat Metastàtic

Taula 21. Guies de Toronto per l'estadificació del càncer infantil. INRGSS: Sistema Internacional d'Estadificació Grups de Risc del Neuroblastoma. M: Estadi de metàstasi en el Meduloblastoma. MS: Metastàtic especial. IRSS: Sistema Internacional d'Estadificació del Retinoblastoma. FIGO: Federació Internacional de Ginecologia y Obstetrícia. Continuació

DIAGNÒSTIC	NIVELL 1	NIVELL 2
	SISTEMA D'ESTADIFICACIÓ (baixos recursos)	SISTEMA D'ESTADIFICACIÓ (alts recursos)
Retinoblastoma	Localitzat	IRSS estadi 0 IRSS estadi I IRSS estadi II
	Regional	IRSS estadi III
	Metastàtic	IRSS estadi IV
Hepatoblastoma	Localitzat Metastàtic	Localitzat Metastàtic
Càncer testicular	Localitzat Regional Metastàtic	TNM estadi I TNM estadi II TNM estadi III
Càncer d'ovari	Localitzat	FIGO estadi I
	Regional	FIGO estadi II FIGO estadi III
	Metastàtic	FIGO estadi IV
Meduloblastoma i altres tumors embrionaris del SNC	Localitzat	MO
	Metastàtic	M1 M2 M3 M4
Ependimoma	Localitzat	MO
	Metastàtic	M1 M2 M3 M4

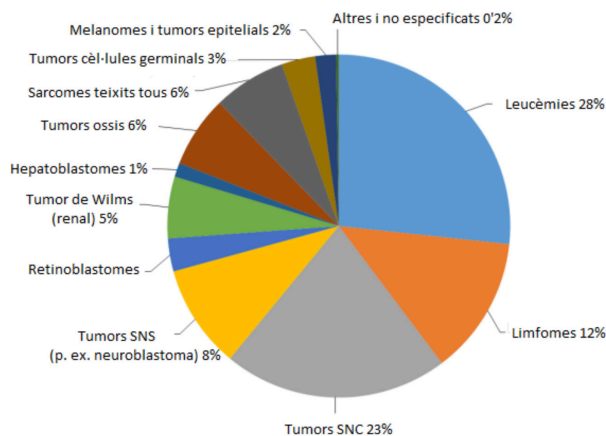
Nota: Baixos recursos fa referència a criteris menys detallats pels registres, és a dir, amb recursos i accés a les dades limitats. En canvi, en alts recursos els criteris són més detallats. Espanya es considera Nivell 2.

3.8. PARTICULARITATS DEL CÀNCER INFANTIL

A Espanya es diagnostiquen uns 1.500 casos nous cada any entre els infants de 0 a 14 anys segons l'Associació Espanyola contra el Càncer (AECC) i el Registre Español de Tumors Infantils (RETI). Tot i que és una malaltia rara, el càncer infantil és la primera causa de mort per malaltia fins als 14 anys, i ocupa la segona causa de mort global superat només pels accidents i les intoxicacions.

Els infants es veuen afectats per una àmplia varietat de tumors sòlids i leucèmies. Els tipus de càncer pels quals els infants tenen més risc varien segons l'edat. Les leucèmies són el càncer més freqüent en menors de 15 anys. Hi ha dos tipus principals de leucèmies, la leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) i la leucèmia mieloide aguda (LMA). Juntes, representen el 30% de tots els càncers infantils, i més concretament, la LLA representa el 23% dels diagnòstics. D'altra banda, els tumors del sistema nerviós central (SNC) constitueixen la següent categoria més comuna de càncers que afecten els infants. Els lactants i els infants poden patir càncers que són únics per a aquest grup d'edat i que no es solen trobar en adolescents o adults. Aquests inclouen el retinoblastoma, l'hepatoblastoma, el neuroblastoma i el nefroblastoma o tumor de Wilms (Gràfica 1). (116) Aquests tipus de càncer es consideren tumors embrionaris o fetals, és a dir, que s'originen en el teixit embrionari durant el creixement del fetus o de l'embrió.

Dins del grup dels tumors embrionaris del SNC s'inclouen el meduloblastoma (MB), els tumors neuroectodèrmics primitius supratentorials (SPENT), el meduloepitelioma, l'ependimoblastoma i el tumor teratoide/rabdoide atípic (ATRT). Constitueixen un grup heterogeni de tumors que tenen en comú un alt grau d'agressivitat, tendència a disseminar-se dins del sistema nerviós i la baixa freqüència en adults. (115)



Gràfica 1. Incidència dels diferents tipus de càncer infantil en infants de 0-14 anys registrats en el RETI a Espanya entre l'any 2010-17. Sistema nerviós central (SNC); Sistema nerviós simpàtic (SNS). (116)

Segons l'edat, el 11% dels casos es donen durant el primer any de vida, el 36% de 1-4 anys, el 28% de 5-9 anys i el 25% de 10-14 anys. Hi ha un predomini d'afectació en el sexe masculí (57%) respecte el sexe femení (43%).

A diferència dels adults, la supervivència dels pacients menors de 14 anys amb càncer a Espanya és del 80% als cinc anys. Això és gràcies a una major taxa de diagnòstic precoç, a més de les millores en els tractaments i les combinacions de diverses modalitats terapèutiques. ⁽¹¹⁶⁾

Pel que fa a l'etiologia, les causes de la majoria de càncers infantils encara són poc conegudes. Un 10% de tots els càncers s'originen per una mutació germinal. Les mutacions germinals són canvis que es produeixen en un gen d'una cèl·lula reproductora (òvul o espermatozoide) i que s'afegeix a l'ADN de totes les cèl·lules. Les mutacions heretades relacionades amb alguna síndrome familiar com per exemple el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome d'anèmia de Fanconi, el síndrome de Noonan, el síndrome de von Hippel-Lindau i el síndrome de Down entre d'altres, augmenten el risc de càncer durant la infantesa.

Així doncs, la major part dels càncers en pacients infantils són el resultat d'una mutació genètica que pot produir-se inclús durant la formació del fetus en el úter. En adults, aquestes mutacions són sovint el resultat de l'exposició a factors ambientals però no succeeix el mateix en els infants. El càncer durant la infantesa no es pot prevenir. No obstant això, varies exposicions ambientals com la radiació ionitzant s'han relacionat amb el càncer infantil. Exposicions a agents com el fum del tabac, insecticides i la contaminació de l'aire també tenen relació amb el càncer infantil, tot i que sovint, és fa difícil poder determinar amb concreció a què han pogut estar exposats anteriorment. ⁽¹¹²⁾

3.9. SEQÜELES DENTALS DEL TRACTAMENT ONCOLÒGIC

Una seqüela es considera una anomalia, lesió o trastorn que queda com a conseqüència d'haver patit una malaltia o traumatisme. Les seqüeles poden ser transitòries o permanents. Una seqüela és de caràcter transitori quan, un cop causada, posteriorment desapareix. En canvi, si és permanent, no remetrà mai.

En general i pel que fa a totes les seqüeles derivades del tractament oncològic s'ha constatat un considerable augment degut a la major supervivència dels

malalts amb càncer menors de 14 anys. Tanmateix, s'ha incrementat la presència de seqüeles a mitjà i llarg termini com les insuficiències cardíques, la toxicitat cardiopulmonar, la nefrotoxicitat, la infertilitat, el risc de malignitats secundàries i les alteracions dentals en els supervivents. (4,116,118) En el 60-90% dels casos es manifesten seqüeles orals degudes a la teràpia oncològica rebuda, fins i tot anys després d'haver finalitzat el tractament (117,119)

Hi ha una associació positiva entre la quimioteràpia, la radioteràpia i el transplantament de medul·la òssia amb alteracions en el desenvolupament dental. (4,9,119,120). La formació i desenvolupament de les dents, excloent els tercers molars, és un procés que dura entre 15-16 anys i s'anomena odontogènesi. (124) Durant tot aquest període de temps les dents són susceptibles a alteracions ambientals. (9, 121)

Les principals seqüeles en la dentició definitiva són les agenèsies, microdòncies, malformacions coronals, malformacions radiculars, defectes del desenvolupament de l'esmalt i alteracions de l'erupció dental, especialment si el tractament s'ha portat a terme en edats primerenques. Això és degut a la interrupció de l'activitat dels ameloblasts i els odontoblasts durant l'odontogènesi. (4,117,119,122,123)

L'odontogènesi es un procés embriològic continu i complex que donarà lloc a la formació del germen dental. En aquest procés intervenen fonamentalment els teixits embrionaris de l'ectoderma, el mesoderma i cèl·lules procedents de la cresta neural. L'ectoderma i el mesoderma estan separats per una capa d'origen epitelial anomenada capa basal. (124)

L'odontogènesi es divideix en varies etapes:

a. Període d'iniciació o etapa de brot

Al voltant de la sisena setmana de vida intrauterina s'inicia la formació dels òrgans dentals primaris. Apareixen unes zones de major activitat i engrossiment de les cèl·lules més internes de l'epiteli oral adjacents a la capa basal. A partir de l'expansió de la capa basal de l'epiteli, es formarà la làmina dental del futur germen dentari. Aquesta capa basal està formada per cèl·lules que s'organitzen linealment sobre la membrana basal, constituint així, la divisió histica entre l'ectoderma (epiteli) i el mesoderma (mesènquima) (Figura 18). (125,126)

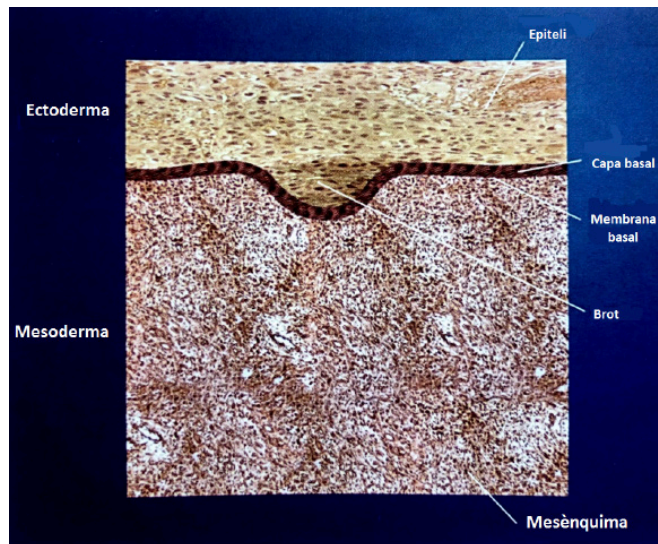


Figura 18. Esquema del període d'iniciació o estadi de brot que es produeix a la cinquena i sisena setmanes de vida intrauterina.

Al llarg de la membrana basal, simultàniament amb la diferenciació de la làmina dental i a partir d'aquesta, s'originen proliferacions rodones i ovoides en deu punts diferents del maxil·lar i de la mandíbula corresponents a la posició de les vint dents temporals. Són els inicis dels òrgans dentals, els fol·licles dentals. (125)

El sector posterior de la làmina dental continua el seu creixement aprofundint en el teixit conjuntiu dels maxil·lars i s'anomena làmina successiva o definitiva. Aquesta làmina donarà lloc al primer, segon i tercer molars permanents que no tenen predecessors temporals. Tant els incisius i canins permanents com els premolars s'originen en la part lingual de la làmina dental. (127)

Un error en el desenvolupament inicial de les cèl·lules de l'estrat basal causarà l'absència congènita de dents, en canvi, la formació contínua de brots provocarà la presència de dents supernumeràries. (126)

b. Període de proliferació o etapa de casquet

Al voltant de la desena setmana de vida embrionària, les cèl·lules epitelials es multipliquen a major velocitat i la superfície profunda del brot s'invagina, probablement degut a les forces de creixement de les cèl·lules ectomesenquimals que produeixen la formació del germen dental. Al proliferar les cèl·lules epitelials,

el brot dentari experimenta un creixement desigual de les diferents parts que adopten la forma de casquet (Figura 19).

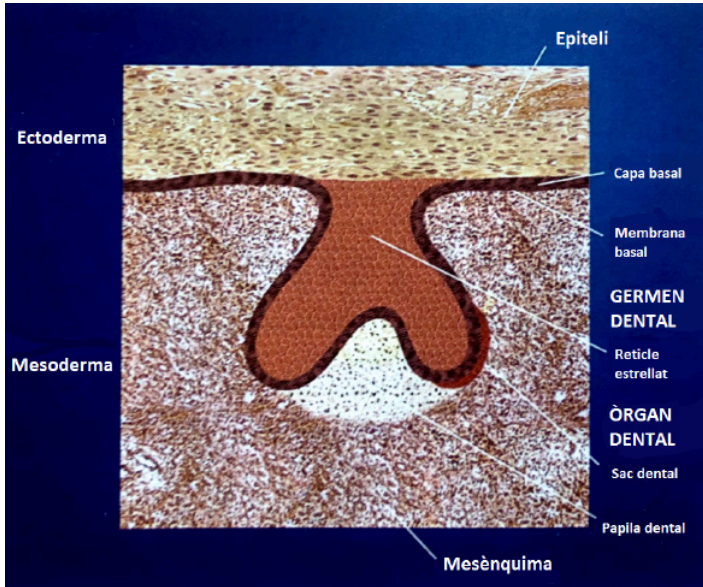


Figura 19. Esquema del període de proliferació o etapa de casquet que es dona entre la novena i onzena setmanes de vida embrionària.

La incorporació del mesoderma per sota i per dins del casquet produeix la papil·la dental que donarà lloc a la dentina i la polpa dental. El mesoderma que envolta l'òrgan dental i la papil·la dental donarà origen al sac dental a partir del qual es formaran les estructures de suport dentari, és a dir, el cement i el lligament periodontal. (125,127,128)

Cada germen dental estarà constituït per l'òrgan de l'esmalt, també anomenat òrgan dental (d'origen epitelial), la papil·la dental (d'origen ectomesenquimal), i el sac dental (d'origen mesodèrmic).

L'òrgan de l'esmalt desenvoluparà l'esmalt i consta de 4 capes que no estan totalment diferenciades:

- Capa externa o epiteli dental extern: constituïda per cèl·lules cuboïdals disposades al llarg de la convexitat de l'òrgan de l'esmalt que estan en contacte amb el sac dental. (128)

- Porció central o reticle estrellat: les cèl·lules polimòrfiques del centre de l'òrgan de l'esmalt comencen a separar-se per un augment de líquid intercel·lular i es disposen formant una malla anomenada reticle estrellat. Aquestes cèl·lules adquireixen una forma reticular ramificada. Els seus espais estan plens de líquid que proporciona una consistència encoixinada per sostenir a les cèl·lules formadores d'esmalt.
- Capa interna o epiteli dental intern: envolta la papil·la dental i està formada per cèl·lules situades a la concavitat del «casquet» capaces de transformar-se en ameloblasts encarregades de secretar l'esmalt. (125,127,128)
- Estrat intermedi: entre l'epiteli dental intern i el reticle estrellat hi ha una condensació de cèl·lules epitelials escamoses que s'anomenen estrat intermedi. Encara que les cèl·lules d'aquesta capa són histològicament diferents de les cèl·lules de l'epiteli dental intern, ambdues capes són considerades com una sola unitat funcional que s'encarrega de formar l'esmalt. (129)

Al igual que en el període d'iniciació o de brot, una errada en la proliferació provocarà un nombre de dents inferior o superior al normal. (126)

c. Període d'histodiferenciació o de campana

Aproximadament a la catorzena setmana de vida intrauterina les cèl·lules del germen dentari comencen a especialitzar-se. La dues extensions del casquet continuen creixent cap al mesoderma adquirint la forma de campana i el teixit mesodèrmic que està dins d'aquesta campana és el que donarà lloc a la papil·la dental. (127)

En aquest moment s'observen completament diferenciades les quatre capes de l'òrgan de l'esmalt i es comença a apreciar que els epitelis dentals extern i intern s'uneixen a l'altura del que serà la regió cervical de la futura dent i formen la nansa cervical de la qual derivarà l'arrel (Figura 20). (125,127,128)

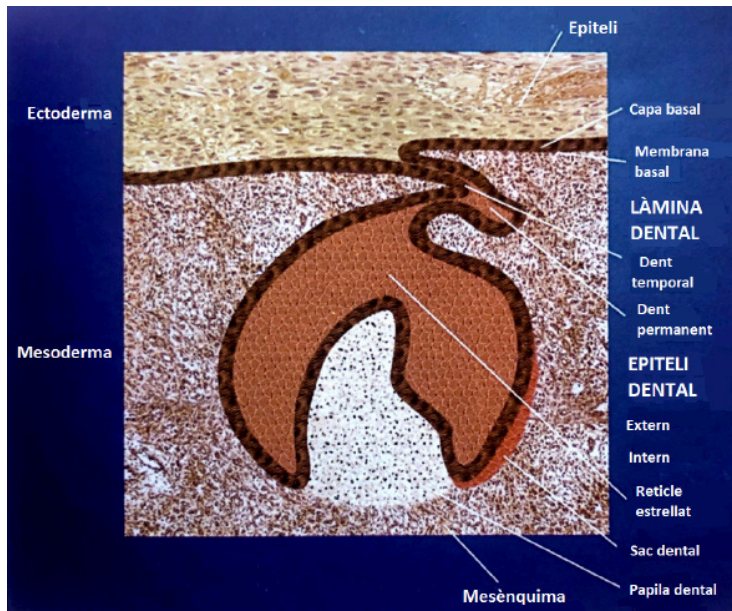


Figura 20. Esquema del període d'histodiferenciació o de campana a la catorzena setmana de vida intrauterina.

A l'òrgan de l'esmalt es produeixen canvis en les diferents capes:

- Capa externa o epiteli dental extern: les cèl·lules d'aquest epiteli es van aplanant adquirint una forma cúbica baixa. La transició s'estableix des de la cresta (futura cúspide) fins la nansa cervical. Al final d'aquest estadi, abans i durant la formació de l'esmalt la superfície dental de l'epiteli dental extern que era llisa es disposa formant plecs. Entre els plecs, el mesènquima adjacent al sac dentari forma papil·les que contenen nanses capil·lars que proporcionaran un aportació nutritiva rica per l'activitat metabòlica de l'òrgan de l'esmalt que és avascular. (125,128)
- Porció central o reticle estrellat: les cèl·lules tenen forma d'estrella amb prolongacions llargues que s'entrellacen amb les cèl·lules veïnes. El reticle estrellat s'expandeix principalment per un augment del líquid intercel·lular. D'aquesta manera es crea un espai més gran en l'òrgan de l'esmalt perquè es pugui desenvolupar la corona de la dent. (125,127,128)
- Capa interna o epiteli dental intern: formada per una sola capa de cèl·lules que es diferencien en ameloblasts que són les cèl·lules secretores d'esmalt. (125,128)

- Estrat intermedi: són cèl·lules escamoses i estan disposades en varies capes entre l'epiteli dental intern i el reticle estrellat. L'estrat intermedi és fonamental per la formació de l'esmalt al igual que el reticle estrellat. (125,128,130)

La làmina dental de la dent temporal es va constrenyent progressivament fins assemblar-se a un cordó, a la vegada que comença a emetre una extensió que donarà lloc a la futura dent permanent.

Els trastorns d'origen endogen o exogen que alteren la diferenciació de les cèl·lules formadores del germen dental, seran la causa d'alteracions estructurals de l'esmalt o de la dentina. (125)

d. Període de morfodiferenciació

A la divuitena setmana de vida fetal les cèl·lules del germen dental determinen la grandària i la forma de la corona de la dent (Figura 21).

En aquest període les quatre capes de l'òrgan de l'esmalt estan completament diferenciades i a l'altura del coll de la dent, els epitelis dental extern i intern s'uneixen i formen la nansa cervical de la qual deriva l'arrel.

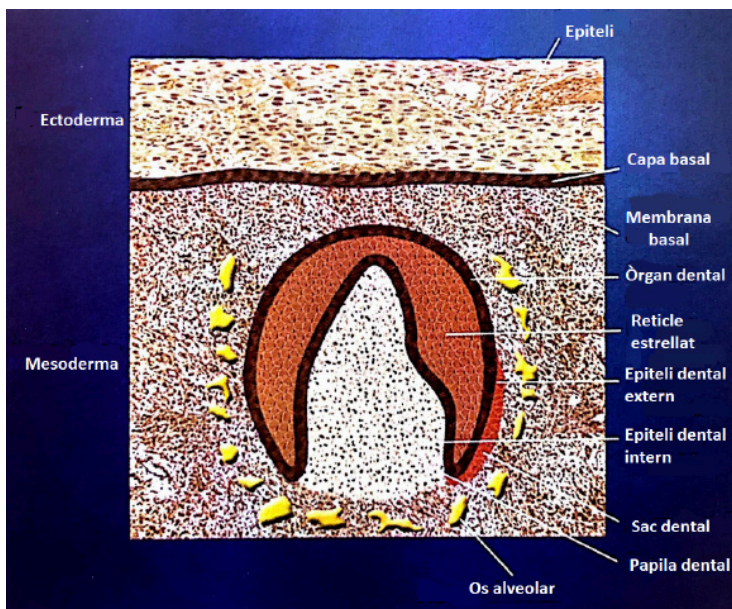


Figura 21. Esquema del període de morfodiferenciació del fetus a la divuitena setmana de vida intrauterina.

Les cèl·lules de l'epiteli dental intern més properes al reticle estrellat, els preameloblasts, es diferencien en ameloblasts o també anomenades cèl·lules secretores d'esfalt. Aquestes cèl·lules, primer es situen en els vèrtexs de les cúspides o vores incisals i posteriorment, a la nansa cervical o coll de la dent determinat així, la seva forma. (130)

A mesura que els ameloblasts comencen la seva formació, les cèl·lules de l'ectomesènquima de la papil·la dental properes a l'epiteli dental intern, els preodontoblasts, es diferencien en odontoblasts, encarregats de la formació de la dentina. Aquesta doble capa constituïda per ameloblasts i odontoblasts rep el nom de membrana amelodentinària o membrana bilaminar. Simultàniament, la part central de la papil·la dental originarà la polpa dental.

Durant aquest període la làmina dental desapareix, excepte en la part adjacent a la dent primària en desenvolupament. Al mateix temps emet un proliferació cap a lingual per iniciar el desenvolupament de la dent permanent. Això succeeix entre el quart i el cinquè mes de vida intrauterina, començant pels incisius centrals i finalitzant amb els segons premolars. Els primers molars permanents s'inicien a partir d'extensions distals de la làmina dental en el quart mes de vida intrauterina. Els segons i tercers molars permanents comencen a formar-se després del naixement, a l'any i a els 4 anys respectivament.

La làmina dental es desintegra quan ja s'ha format el germen de la dent permanent i acaba de formar-se la cripta òssia que envolta el germen dental.

Les anomalies que pateix el germen dental durant la diferenciació morfològica causaran alteracions en la forma i la grandària de les dents. (125,130)

e. Període d'aposició

En aquesta fase es produeix un creixement aposicional, additiu i en forma de capes d'una matriu no vital segregada pels ameloblasts i odontoblasts. Un cop formada la unió amelodentinària, aquestes cèl·lules dipositen la matriu d'esfalt i dentina en llocs específics coneguts com a centres de creixement, situats al llarg de les unions amelodentinària i cementodentinària (Figura 22).

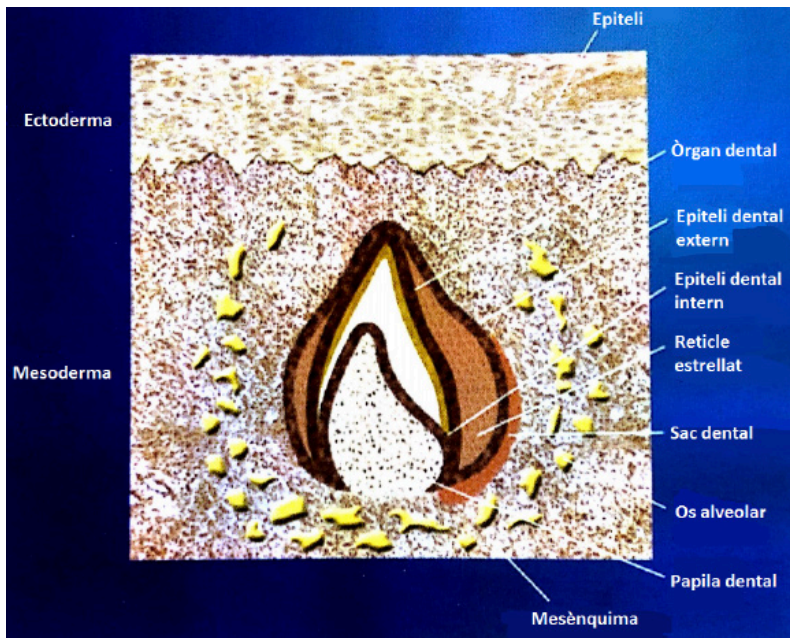


Figura 22. Esquema del període d'aposió.

Qualsevol pertorbació sistèmica o local en els ameloblasts durant la fase de formació de l'esmalt pot provocar una interrupció de l'aposió de la matriu provocant una hipoplàsia d'esmalt, és a dir, un defecte quantitatiu de l'esmalt. (130)

Químicament l'esmalt conté aproximadament un 92% de matèria inorgànica, un 2'9% de matèria orgànica i un 4'5% d'aigua. La porció inorgànica es compon principalment de calci, fòsfor, i en menor proporció, diòxid de carboni, magnesi, sodi i clorur entre d'altres sals.

El procés de calcificació o mineralització dental és gradual, llarg i sensible. Es dona per l'afluència de sals, principalment de calci i fòsfor, sobre la matriu tissular prèviament desenvolupada. Aquest procés comença amb la precipitació d'esmalt en els vèrtexs de les cúspides i vores incisals de les dents, continuant amb l'aparició de capes successives i concèntriques sobre aquests punts d'origen. Finalment, aquests nius mineralitzats es fusionen formant una capa de matriu hística mineralitzada de forma homogènia. Si es produeix una alteració durant aquest procés de mineralització, els nius no es fusionen y la calcificació no és homogènia. (131)

Cada dent temporal o permanent comença la calcificació en un moment determinat. Les dents primàries l'inicien entre les catorze i les divuit setmanes de vida intrauterina, començant pels incisius centrals i acabant amb els segons molars. Els àpexs de les dents temporals es tanquen entre l'any i mig i els tres anys, aproximadament un any després de l'erupció en boca (Figura 23). (132)

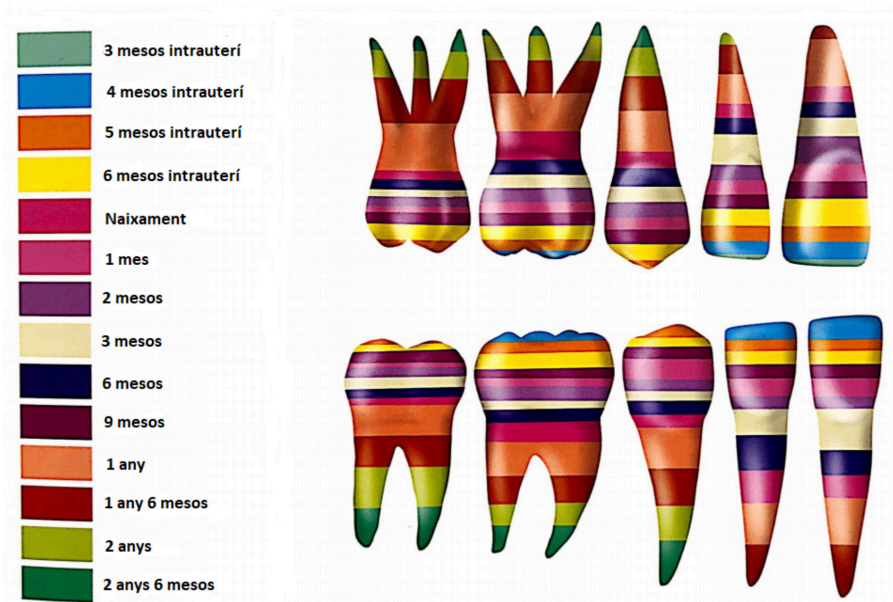


Figura 23. Cronologia de formació de les dents temporals. (130)

Les dents permanents inicien la mineralització en el moment del naixement, sent els primers molars permanents els primers seguit, al cap de pocs mesos, dels incisius centrals superiors i inferiors (Figura 24). (132)

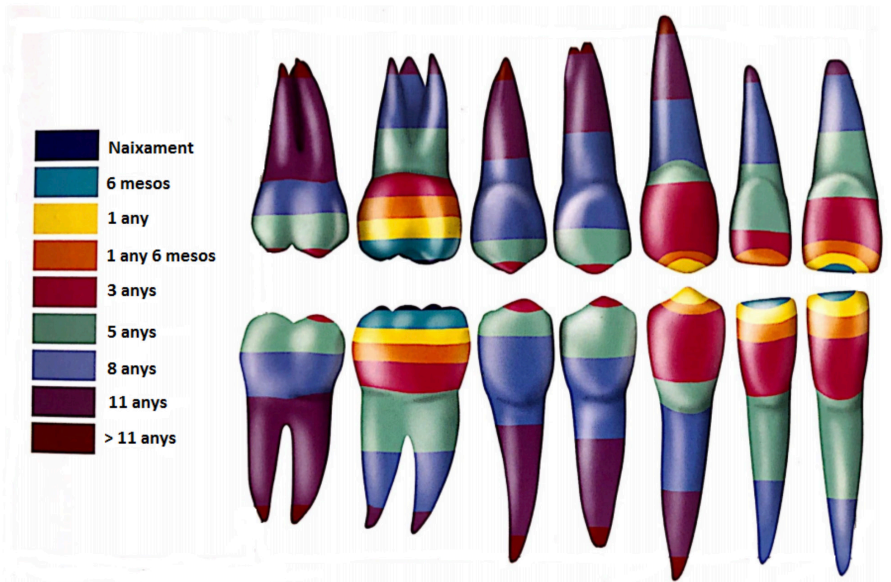


Figura 24. Cronologia de formació de les dents permanents.

Tant la quimioteràpia com la radioteràpia interfereixen en l'activitat dels ameloblasts i els odontoblasts. De fet, la radioteràpia interfereix en l'odontogènesi inhibint directament l'activitat mitòtica dels odontoblasts. Per altra banda, la quimioteràpia altera el metabolisme intracel·lular dels ameloblasts, provocant un retràs en el desenvolupament de les dents definitives i sobretot de la morfologia de l'esmalt. En el cas del transplantament de medul·la òssia succeeix el mateix, ja que va acompanyat d'una teràpia d'acondicionament, en la què el pacient rep altes dosis de quimioteràpia i de radiació corporal total. (4,117-119,122,123)

Pel que fa a la quimioteràpia, la severitat i l'extensió de les seqüeles dependran de factors com el tipus d'agent quimioteràpic utilitzat, la vida mitja del fàrmac i la quantitat de cèl·lules que estiguin en les fases susceptibles del cicle cel·lular. (117) L'exposició a molècules citotòxiques en els primers estadis del desenvolupament dental poden provocar alteracions en l'estructura coronal de la dent, mentre que els efectes dels agents quimioteràpics en les últimes etapes de la formació dental es caracteritzen per anomalies en la formació radicular. (4,118,123)

Dins les alteracions dentals associades al tractament quimioteràpic trobem l'agenèsia dental, la hipoplàsia dental, el tancament precoç de l'arrel, microdòncies i hipomineralitzacions de l'esmalt. (122) Els fàrmacs quimioteràpics més associats

amb afectacions en la dentició permanent són el metrotrexat, la vincristina, la doxorubicina, la ciclofosfamida, el cisplatí i la citarabina. (117,120,133) No obstant això, el fet que el protocols de quimioteràpia combinin més d'un fàrmac fa difícil atribuir una anomalia dental en particular a un fàrmac específic. (122) És probable que les conseqüències dentals del tractament amb la vincristina siguin degudes al seu efecte inhibidor sobre els odontoblasts al secretar la matriu de col·lagen, provocant la formació de dents microdòntiques o escurçaments radiculars. (118,120) Mentre que les seqüeles associades a la ciclofosfamida sembla que es deuen al seu efecte inhibitori en la odontogènesis,(10,120) les hipomineralitzacions i hipoplàsies de l'esmalt estarien més relacionades amb la vincristina i la vinblastina al alterar el mecanisme de transport del calci en els microtúbuls dels ameloblast. (7,118)

Pel que fa a la radioteràpia, danya els gèrmens dentals en les primeres etapes del desenvolupament. L'abundància d'odontoblasts presecretors amb una alta taxa de divisió en els infants, els fa particularment vulnerables. (120) La radiació pot afectar als odontoblasts i ameloblasts en diferents fases del cicle cel·lular i, a diferència dels fàrmacs de la quimioteràpia, també pot afectar a les cèl·lules dentals no proliferants. En conseqüència es podrien veure més seqüeles en aquells pacients que reben quimioteràpia i radioteràpia conjuntament que aquells que només reben quimioteràpia. (122-123)

Les agenèsies, l'escurçament radicular, les hipoplàsies d'esmalt i el taurodontisme són alteracions relacionades amb la radioteràpia. (120,123) El desenvolupament de les dents s'atura per complet amb 30 Grays (Gy) de radiació corporal total, no obstant això, els ameloblasts madurs poden patir un dany permanent amb 10 Gy d'irradiació directa de cap i coll. (10,117,123) A més a més, es produeixen efectes dentals tardans en pacients tractats amb dosis de 4 Gy, ja que, encara que les dents no estiguin en el camp de radiació, hi ha una petita quantitat de radiació dispersa que sumat als efectes dels fàrmacs quimioteràpics poden afectar el desenvolupament dental. (123)

En resum, els tipus i severitat d'aquestes complicacions a nivell dental dependrà de diversos factors com; l'edat en el moment del diagnòstic, el tipus i duració del tractament, el tipus de fàrmacs utilitzats en la quimioteràpia, la dosis de radiació absorbida, el camp de radiació i l'exposició a més d'un tractament antineoplàsic. Tenint en compte la seqüència de calcificació i desenvolupament

dental, els infants que reben algun tipus de tractament oncològic entre els 0 i els 5 anys tenen un major risc de presentar alteracions dentals com a conseqüència del tractament. (4,7,10,119,120,122,123) però no de desenvolupar alteracions del creixement craniofacial. (7)

HIPÒTESIS DE TREBALL

4. HIPÒTESIS DE TREBALL

Hipòtesi nul·la:

H^0 : L'oncoteràpia durant la primera infància (0-5a) és un factor poc influent en el desenvolupament de la dentició permanent.

Hipòtesi alternativa:

H^1 : Els infants que reben tractament oncològic durant la primera infància (0-5a) presenten un alt risc de desordres en la dentició definitiva.

OBJECTIUS

5. OBJECTIUS

Objectiu principal:

- Correlacionar el tipus de teràpia oncològica a la que van ser sotmesos els pacients afectats de càncer durant la primera infància (0-5a) *versus* les seqüeles dentals que presenten actualment els supervivents de 12-18 anys.

Objectius secundaris:

- Descriure les alteracions dentals en cada una de les teràpies administrades.
- Establir quins tractaments oncològics condicionen seqüeles més severes.
- Determinar els agents quimioteràpics de major risc per l'odontogènesi.
- Conèixer si existeix una dosi crítica de radiació en l'aparició de desordres dentals.

MATERIAL I MÈTODE

6. MATERIAL I MÈTODE

Es va dur a terme un estudi de cohorts retrospectiu i unicèntric a l'Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Déu (HSJD) de Barcelona, des de l'octubre del 2019 al juliol del 2021.

Una mostra aleatòria de cent nou pacients va ser examinada, per un especialista sènior en odontologia pediàtrica, en el servei d'Odontopediatria del HSJD i dividida en tres grups en funció del diagnòstic; (I) leucèmies i limfomes, (II) tumors sòlids del sistema nerviós central (SNC) i (III) tumors sòlids que no són del SNC. Es van agrupar els pacients segons la teràpia oncològica rebuda; (i) Quimioteràpia (QT), (ii) QT associada a Radioteràpia (QT + RT) i (iii) QT + RT associada al Trasplantament de Cèl·lules Mare Hematopoètiques (TCMH). La informació es va obtenir a partir de la història clínica dels pacients. Finalment, es van correlacionar el tipus de teràpia oncològica rebuda amb el número i la gravetat de les lesions dentals en funció de si aquestes eren lleus, moderades o severes.

Inicialment en les modalitats de tractament rebudes també vàrem tenir en compte la cirurgia. No obstant això, durant la revisió de la literatura vam poder constatar que no produïa seqüeles en la dentició permanent, així que finalment aquest tipus de teràpia oncològica no la vàrem analitzar.

Originalment vam proposar índexs com el DDI (Dental Defect Index) però posteriorment vam optar pel MDDI (Modified Dental Defect Index) per avaluar el nombre i la gravetat de les lesions produïdes en la dentició permanent. A l'hora d'analitzar les dades vam observar que hi havia disparitat de criteris en quan algunes de les seqüeles dentals estudiades.

Les alteracions eruptives són una variable difícil d'avaluar i categoritzar. Tanmateix vam constatar que les alteracions radiculars que trobem; les arrels en «V» i/o l'escurçament radicular són subjectives.

Malgrat que la majoria d'estudis aquestes seqüeles es classifiquen com alteracions diferents, en el nostre treball de camp vam veure que les diferències són poc perceptibles. És per això que vam decidir unificar-les totes com a escurçament radicular; quan la mida d'una arrel és el 50% o menys de la mida considerada normal.

Es proposa una classificació dels tipus de seqüeles dentals. Això es farà en funció de les seves conseqüències per a la qualitat de vida dels pacients, que és més fàcil de reconèixer i categoritzar per l'odontòleg (Figura 25). Addicionalment, classifiquem l'ampli ventall d'agents quimioteràpics utilitzats segons el seu mecanisme d'acció: (i) agents alquilants, (ii) antimetabòlits, (iii) alcaloides vegetals, (iv) inhibidors de la topoisomerasa (v) antibiòtics citotòxics i (vi) altres.

Altrament observem correlació entre els quimioteràpics administrats, associats al tipus de seqüeles dentals, així com el seu risc atribuïble de provocar desordres en l'odontogènesi.

El projecte va ser avaluat i aprovat pel comitè d'ètica i d'investigació clínica de la Fundació Sant Joan de Déu.


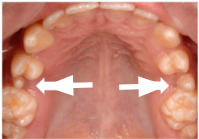
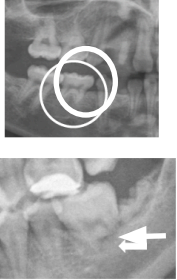
<p>Lesions lleus</p>	<p>Taurodontisme</p> <p>Defectes del desenvolupament de l'esmalt (DDE)</p>	
<p>Lesions moderades</p>	<p>Microdòncia</p>	
<p>Lesions severes</p>	<p>Agenèsies</p> <p>Eскурçament radicular</p>	

Figura 25. Classificació de les seqüeles dentals segons la gravetat. Una nova classificació proposada pels autors, basada en la gravetat de les seqüeles dentals.
 (*) Escurçament radicular: l'arrel és menys de la meitat de la longitud mitjana normal.

Aprovació Comitè d'ètica



Dictamen Favorable
Projecto Investigación Biomédica

C.I. PIC-82-20

CEIm Fundació Sant Joan de Déu

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

La Dra. Neus Riba García
Secretaria Técnica del CEIm Fundació Sant Joan de Déu

CERTIFICA

Que el CEIm Fundació Sant Joan de Déu en su reunión del día **07/05/2020**, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Secuelas dentales y cráneo-maxilofaciales en adolescentes sometidos a tratamiento oncológico durante su primera infancia"

Investigador Principal: Judit Rabassa Blanco

Código CEIm: PIC-82-20

Servicio: Odontología y ortodoncia

Documentos con versiones:

Protocolo	V2 – 18 mayo 2020
Hoja de información al paciente /padre o tutor legal	V2 – 18 mayo 2020
Hoja de información y asentimiento para menores de edad, mayores de 12 años	V2 – 18 mayo 2020

y considera que:

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

C.I. PIC-82-20

Página 1 de 3

Edifici Docent Sant Joan de Déu - c. Santa Rosa, 39-57, 3ª planta, 08950 Esplugues de Llobregat / Barcelona
Teléfono +34 93 600 97 51 - Fax +34 93 600 97 71 - e-mail: info@fsjd.org web: www.fsjd.org

Modelo Aprobación PIC Versión Agosto 2019

PIC-FAVORABLE



CEIm Fundació Sant Joan de Déu

Este CEIm acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes centros por los investigadores:

- **HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU. Judit Rabassa Blanco**

Y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día **07/05/2020**, acta **12/2020** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º El CEIm de la Fundació Sant Joan de Déu, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3º Listado de miembros:

Presidente	Dr. Jesús Pineda Sánchez (Medicina - Pediatría)
Vicepresidente	Dr. Bernabé Robles (Medicina – Neurología)
Secretaría técnica	Dra. Neus Riba García (Farmacología Clínica)
Vocales	Hno. Fernando Aguiló Martínez (Medicina Tropical)
	Sra. Clara Chamorro Pérez (Jurista)
	Dra. Ofelia Cruz Martínez (Medicina – Oncología)
	Sr. Ángel del Campo Escota (Representante de las asociaciones de pacientes)
	Dra. Beatriz del Pino Gaya (Farmacia hospitalaria)
	Dr. Pau Ferrer Salvans (Farmacología Clínica)
	Dr. Sabel Gabaldon Fraile (Medicina – Psiquiatría)
	Dra. Ana Maria Martin Ancel (Medicina – Neonatología)
	Dra. Laura Martínez Rodríguez (Profesora titular - Campus Docent SJD)
	Sr. Eduard Puig Vaquero (Jurista – Delegado protección de datos)
	Sra. María Eugenia Rey Abella (Farmacia AP)
	Dra. Marisa Serra Alacid (Medicina – Unidad Atención al Usuario)
	Dr. Joan Vinent Genestar (Farmacia hospitalaria)
	Dra. Cecilia Jiménez Mallebrera – (Bióloga, genetista y representante del CR)

****En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausenta de la reunión durante la discusión del proyecto.**



Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica
C.I. PIC-82-20

CEIm Fundació Sant Joan de Déu

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat,

Fdo:

Dra. Neus Riba Garcia
Secretaria Técnica del CEIm Fundació Sant Joan de Déu

I. Criteris d'inclusió

Es van incloure adolescents de 12 a 18 anys que van rebre alguna teràpia oncològica durant la seva primera infància (0-5a), i que actualment encara realitzen controls a l'HSJD per fer el seguiment dels seus antecedents oncològics.

II. Criteris d'exclusió

Van ser exclosos els pacients afectats per altres patologies a part del diagnòstic de càncer que es relacionen amb seqüeles dentals i cranio-maxil·lofacials com per exemple pacients sindròmics, afectats de fissura llavi-palatina, malalties ossi-congènites i/o hereditàries. També varen ser exclosos els pacients que per la seva discapacitat intel·lectual no col·laboraven en l'exploració clínica.

III. Consentiment informat

Es va obtenir un consentiment informat escrit per l'examen dental, fotogràfic i radiogràfic de tots els participants i els seus pares o cuidadors. Només formaven part de l'estudi els participants que reunien els criteris d'inclusió i que de forma voluntària desitjaven participar en aquest treball d'investigació.

Full d'informació i consentiment de l'estudi



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE /PADRE O TUTOR LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Secuelas dentales y cráneo-maxilofaciales en adolescentes sometidos a tratamiento oncológico durante su primera infancia.”

CÓDIGO DEL PROMOTOR: PIC-82-20

PROMOTOR: LLUÍS BRUNET LLOBET.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

JUDIT RABASSA BLANCO. Servicio de Odontopediatría y Ortodoncia.

(irabassa@sjdhospitalbarcelona.org / Extensión: 70240)

CENTRO: Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Odontopediatría y Ortodoncia.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo con la legislación vigente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estamos desarrollando un estudio clínico conjunto entre los servicios de oncología y odontología con relación a la enfermedad que presentó su hijo/a. El objetivo del estudio es la detección de anomalías dentales y/o cráneo-maxilofaciales secundarias al tratamiento recibido. El estudio consiste en la realización de una exploración odontológica convencional, no dolorosa y que tendrá una duración de 10-15 minutos. Además, efectuaremos radiografías de los dientes (ortopantomografía) y fotografías intraorales para complementar el examen clínico. Se realizará una segunda visita en el servicio de odontología si fuera necesario, para informar de los resultados en relación con la exploración radiológica efectuada. Se utilizarán los datos médicos ya registrados de su enfermedad en la historia clínica.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Al participar en este estudio se beneficiará de una revisión del estado de su salud bucal.

Ni esta visita ni las pruebas complementarias adicionales suponen un inconveniente ni riesgo para su salud.



CONFIDENCIALIDAD

El Hospital Sant Joan de Déu (Calle Sant Joan de Déu nº 2 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona) como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a la legislación vigente (Reglamento Europeo UE 2016/679 y Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales).

Los datos para este estudio se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar los datos recogidos en el estudio con su historia clínica.

Su identidad no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal. Podrán tener acceso a su información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad. No se tomarán decisiones automatizadas de sus datos ni se elaborarán perfiles.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea a entidades relacionadas con el centro hospitalario donde usted participa, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con su médico, sus datos quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición, supresión, limitación del tratamiento y portabilidad (solicitar una copia o que se trasladen a un tercero) de los datos que ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, o si desea saber más sobre confidencialidad, deberá dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del Hospital Sant Joan de Déu a través de dpd@sjdhospitalbarcelona.org. Asimismo tienen derecho a dirigirse, si no quedara satisfecho/a, a la Autoritat Catalana de Protecció de dades (<http://apdcat.gencat.cat/ca/contacte/apdcat@gencat.cat>) o a la Agencia de Protección de Datos (<http://www.agpd.es/portalwebAGPD/CanalDelCiudadano/index-ides-idphp.php>)

Los datos ya recogidos no se pueden eliminar, aunque usted abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación, pero no se recogerán nuevos datos si usted decide dejar de participar.

El Investigador y el Promotor conservarán los datos recogidos para el estudio al menos hasta dos años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el investigador o promotor para



otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si da su consentimiento, los datos recogidos durante este estudio, podrían utilizarse para futuros proyectos de investigación relacionados con éste, siempre manteniendo la confidencialidad tal como se ha expuesto.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si como resultado de la exploración odontológica su hijo/a precisa de algún tratamiento bucodental, éste se deberá realizar con su odontólogo habitual. Si precisa se le facilitará un informe indicando la patología dental que presenta, así como una copia de las exploraciones realizadas, que se le facilitarán directamente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor y/o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca y se considere relacionado con su participación en el estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.



Hoja de Consentimiento de Participante

Título del estudio: Secuelas dentales y cráneo-maxilofaciales en adolescentes sometidos a tratamiento oncológico durante su primera infancia.”

Código de protocolo: Versión 1 – 15/04/20

Yo, *(nombre y apellidos del padre/tutor)*
en calidad de de
(parentesco con el menor o tutor) (nombre del menor)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: *Dra. Judit Rabassa Blanco (Odontopediatra)*
- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- De conformidad con lo que establece el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 26 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en el estudio. (nombre del menor)

Ambos progenitores

Firma del padre

Fecha..... /...../..... Firma:

(Manuscrita por el padre)

Firma de la madre

Fecha..... /...../..... Firma:

(Manuscrita por la madre)



En el supuesto de que autorizase solo uno de los progenitores, el progenitor que autoriza habrá de declarar una de las siguientes:

- Confirmo con la presente que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.

Firma del progenitor (especificar si padre o madre)

Fecha..... /...../..... Firma:

(Manuscrita por el progenitor)

- El firmante es el único tutor legal.

Firma del tutor legal

Fecha..... /...../..... Firma:

(Manuscrita por el tutor)

Firma del investigador

Fecha..... /...../..... Firma:

IV. Variables estudiades

Es va omplir un formulari de tots els pacients amb les següents dades:

- Demogràfiques: edat i gènere.
- Mèdiques/Oncològiques: tipus de càncer diagnosticat, l'edat al debut, el tipus de tractament (quimioteràpia i/o radioteràpia i/o transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques) i la duració del tractament. En el cas de la quimioteràpia, el tipus de fàrmacs administrats.
- Odontològiques: alteracions dentals de nombre (agenèsies), la presència d'alteracions de mida (microdòncia), defectes del desenvolupament de l'esmalt —DDE— (hipoplàxies i/o hipomineralitzacions) i alteracions de l'erupció. Els tercers molars van ser exclosos.
- Fotos clíniques: es van realitzar registres fotogràfics per tal de documentar les troballes clíniques detectades i consensuar el tipus de defectes del desenvolupament de l'esmalt.
- Radiològiques: es va realitzar una ortopantomografia per avaluar les agenèsies, les alteracions de la morfologia radicular (escurçament radicular, quan era menys de la meitat de la longitud mitjana normal) i les dismorfies de la càmera polpar (taurodontisme).

A continuació, mostrem exemples d'ortopantomografies en les quals es veuen les diferents seqüeles dentals; taurodontisme, agenèsies, microdòncies i els escurçaments radiculars (Imatge 1 i 2). Aquests registres radiogràfics ens servien per poder avaluar aquest tipus de lesions. També, mostrem un exemple de l'estudi fotogràfic que se li realitzava a cada un dels pacients per tal de corroborar els defectes de desenvolupament de l'esmalt (DDE) (Imatge 3).



Imatge 1. Ortopantomografia d'un pacient amb dentició mixta segona fase on ja es detecten diverses alteracions dentals.



Imatge 2. Ortopantomografia d'un pacient amb dentició permanent on s'observen diverses seqüeles dentals.

Imatge 3. Estudi fotogràfic que es realitzava a tots els pacients i en el qual podem observar els defectes de desenvolupament de l'esmal (DDE).



V. Anàlisi estadístic

Es va analitzar l'estadística descriptiva del total de la mostra. Degut a que la correlació entre el nombre de lesions i altres variables estava molt discretitzada es va aplicar el test de Spearman amb un nivell de significança de $p < 0.05$. En els casos que el p -valor era suficientment petit per considerar els resultats significatius, també es va obtenir el valor de rho de l'anomenat test.

Per comparar la mitjana d'una variable segons el valor d'una altra variable es va utilitzar el test de Mann-Whitney-Wilcoxon, ja que les variables contínues no estaven distribuïdes de forma gaussiana. A més a més, es va utilitzar el test de Chi-quadrat i el test exacte de Fisher per determinar el grau de dependència entre les variables categòriques. En tots els casos es va aplicar un nivell de significança de $p < 0.05$.

Finalment, en els casos que es van detectar diferències significatives en els test, es va calcular el risc relatiu associat amb un nivell d'interval de confiança del 95%. Per les variables numèriques contínues (edat d'inici i duració del tractament) abans de calcular el risc relatiu es va utilitzar la corba ROC i l'índex de Youden per seleccionar els punts de tall òptims.

Per portar a terme els càlculs s'ha emprat el programa R 4.1.1 a través de RStudio 2021.09.0.

Formulari dades pacient



Secuelas dentales y cráneo-maxilofaciales en adolescentes sometidos a tratamiento oncológico durante su primera infancia

Formulario completado por Dr./Dra. _____

Edad: _____

Número de registro: _____

Información demográfica:

Género: M F

Origen étnico: _____

Recuerde tomar fotografías dentales (12, 13, 14, 16, 17)

Condición médica:

Diagnóstico primario: _____

Fecha del diagnóstico: ____ / ____ / ____

Otras condiciones médicas: _____

Terapia del cáncer:

• Quimioterapia

Fecha de la primera sesión de quimioterapia: ____ / ____ / ____

Fecha de la última sesión de quimioterapia: ____ / ____ / ____

Agente contra el cáncer utilizado:

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Antimetabolito | <input type="checkbox"/> Carboplatin, cisplatin | <input type="checkbox"/> Tioguanina |
| <input type="checkbox"/> Alcaloides de Vinca | <input type="checkbox"/> VP-16 | <input type="checkbox"/> Metotrexato |
| <input type="checkbox"/> Terapia de esteroides | <input type="checkbox"/> Ciclofosfamida | <input type="checkbox"/> Citarabina |
| <input type="checkbox"/> Agentes alquilantes | <input type="checkbox"/> Prednisona, dexametasona | <input type="checkbox"/> Ciclofosfamida |
| <input type="checkbox"/> Vincristina y terapia con esteroides | <input type="checkbox"/> Asparaginasa | <input type="checkbox"/> MTX intratecal |
| <input type="checkbox"/> Doxorubicin | <input type="checkbox"/> Mercaptopurina | <input type="checkbox"/> Otro _____ |

• Radioterapia

Fecha de la primera sesión de radioterapia: ____ / ____ / ____

Fecha de la última sesión de radioterapia: ____ / ____ / ____

Dosis: _____ Gy

Comentarios: _____

• Extirpación quirúrgica: Fecha ____ / ____ / ____

• BMT (Trasplante de Médula Ósea): Fecha ____ / ____ / ____

• Recuento sanguíneo actual: Hb _____ Plaquetas _____ Granulocitos _____

• Solicitudes adicionales para tratamiento dental:

- Profilaxis Antibiótica
- Contraindicación para la sedación (N₂O / Atarax / Midazolam / Anestesia local)



Examen dental

Fecha del examen: ____ / ____ / ____

Motivo de consulta: _____

Ha recibido tratamiento dental en el pasado: no sí ; durante la terapia contra el cáncer: no sí

Trauma / lesión dental: no sí ; ¿a qué edad? _____ Detalles del trauma: _____

Hábitos orales: chupete/succión del pulgar/prolongar el uso de biberón/morderse las uñas/empuje de la lengua/bruxismo/ otros: _____

Cepillado de dientes: solo/por padres

Frecuencia: diaria/ocasionalmente/nunca

Uso del hilo dental: no sí

Dieta: equilibrada / cariogénica

Examen EO-IO

Ganglios linfáticos agrandados: _____

Condición de los tejidos blandos: laceración/ulceraciones _____

Boca seca y labios: ninguno/leve/severo

Higiene oral: buena/regular/pobre

Mucosa oral: heridas/hongos/mucositis/Otro: _____

Condición de la encía: encía sana/gingivitis leve/gingivitis grave/encías hipertróficas/otras: _____

Oclusión: CI 1/CI 2/CI 3/Mordida Abierta /Otras: _____

Hallazgos clínicos: observe todas las malformaciones;

Falta de dientes: _____ Hipodoncia: _____ Cambios morfológicos coronales: _____ Cambios morfológicos de la raíz: _____ Hipoplasia del esmalte: _____ Hipo-calcificación: _____

Microdoncia: _____ Taurodontismo: _____ Presencia de caries: _____

Examen radiográfico: fecha aletas de mordida: ____ / ____ / ____ fecha radiografía panorámica: ____ / ____ / ____

Plan de tratamiento																				
Radiografía																				
Clinica																				
				55	54	53	52	51	61	62	63	64	65							
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28				
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38				
				85	84	83	82	81	71	72	73	74	75							
Clinica																				
Radiografía																				
Plan de tratamiento																				

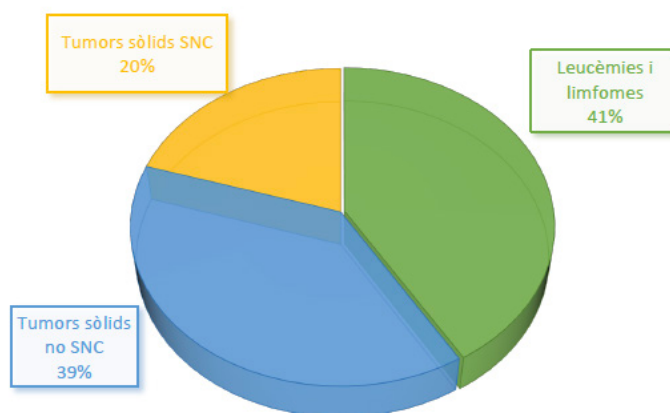
RESULTATS

7. RESULTATS

I. Estadística descriptiva

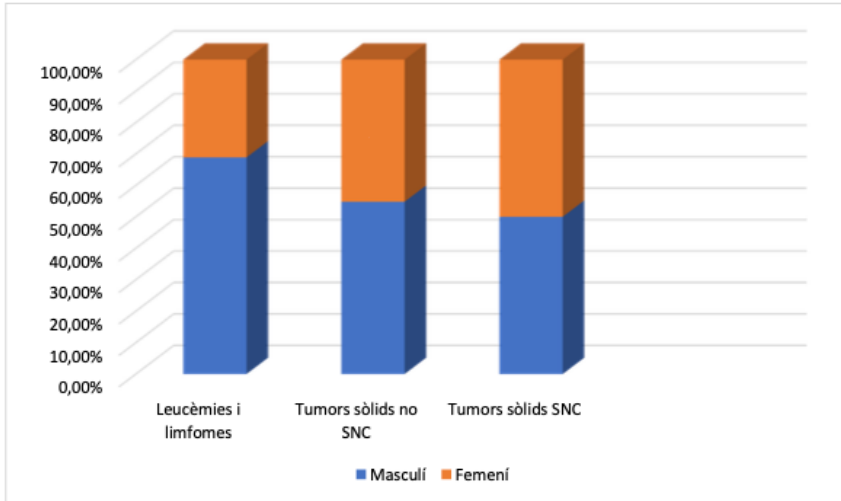
Es van obtenir de forma aleatòria 109 pacients que havien rebut tractament oncològic durant la seva infància (0-5a) i que encara es visitaven a l'HSJD per fer revisions dels seus antecedents oncològics. L'edat mitjana fou 15.5 anys (rang entre 12-22 anys) i amb un lleu predomini del sexe masculí (59.6%).

El tipus de càncer més prevalent amb un 41.3% (n=45) dels casos varen ser les leucèmies i limfomes, seguit dels tumors sòlids excloent els del sistema nerviós central (SNC) amb un 38.5% (n=42) i finalment, els tumors del SNC amb un 20.2% (n=22) dels casos (Gràfica 2).



Gràfica 2. Tipus de càncer en la mostra.

La distribució per sexes segons el tipus de càncer va ser molt similar en el grup dels tumors sòlids, en canvi, en el grup de les leucèmies i limfomes vam trobar una relació 2:1 (home/dona) (Gràfica 3).

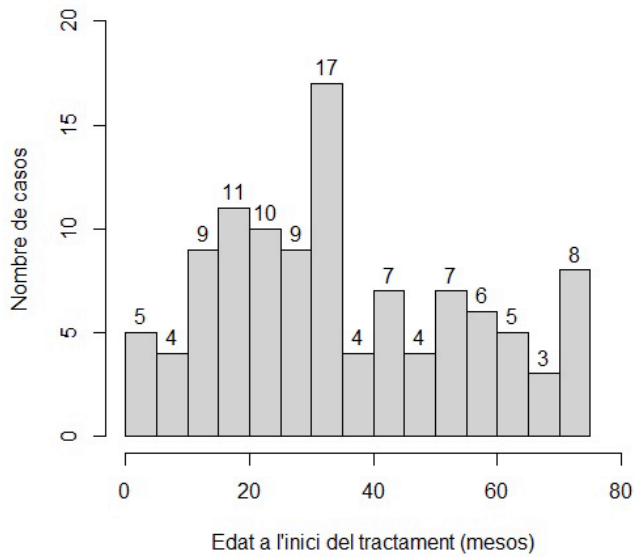


Gràfica 3. Distribució per sexes segons el tipus de càncer.

L'edat mitjana d'inici del tractament fou de 2.9 anys (desviació estàndard (DS) 1.7) (Taula 22/Gràfica 4).

Taula 22. Estadístics descriptius de l'edat d'inici del tractament.

Mitjana	Desv. Est.	Mínim	Q1	Mitjana	Q3	Màxim
35.27	20.01	1.00	20.00	31.00	51.00	75.00



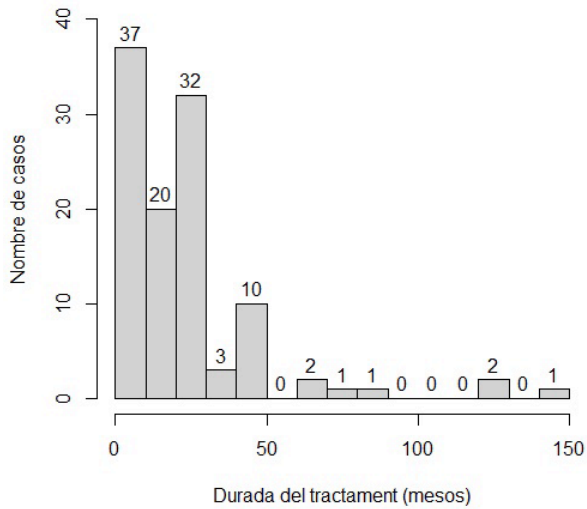
Gràfica 4. Distribució dels valors d'edat d'inici del tractament.

Pel que fa la mitjana de duració del tractament va ésser de 1.9 anys (DS 2.1) (Taula 23).

Taula 23. Estadístics descriptius de la durada del tractament.

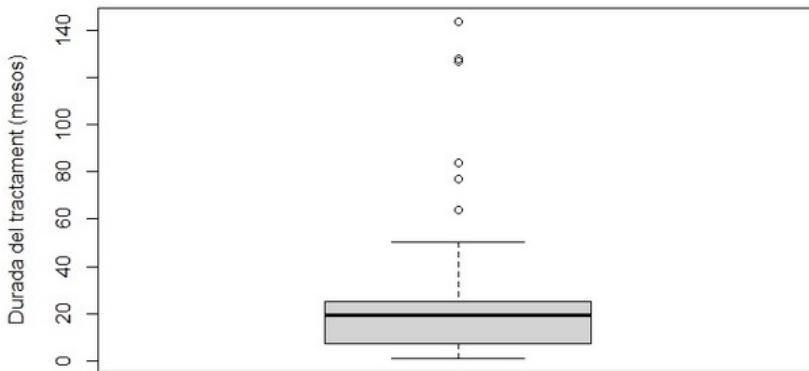
Mitjana	Desv. Est.	Mínim	Q1	Mitjana	Q3	Màxim
23.06	24.88	1.00	7.00	19.00	25.00	144.00

La distribució dels valors de la durada del tractament va ésser la següent (Gràfica 5):



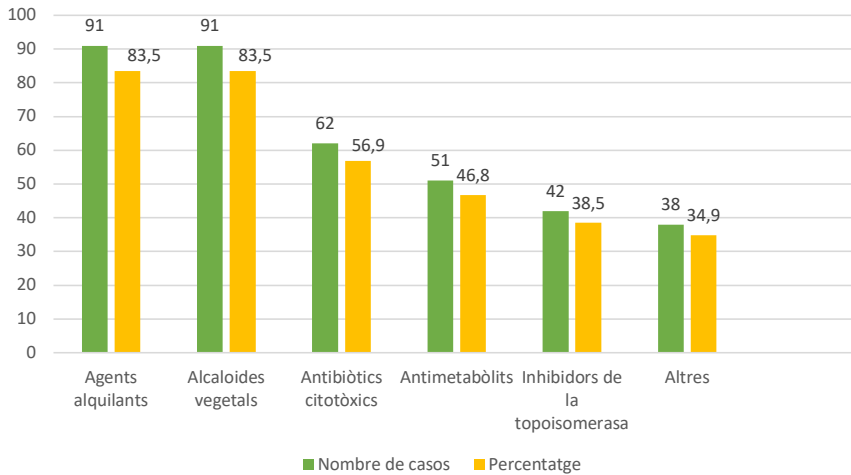
Gràfica 5. Distribució dels valors de durada del tractament.

La variable «durada del tractament» té alguns valors atípics tal i com es pot comprovar en el següent diagrama de caixa de la variable (Gràfica 6).



Gràfica 6. Diagrama de caixa de la durada del tractament.

En l'estudi, tots els pacients van rebre quimioteràpia i concretament, els agents alquilants juntament amb els alcaloides vegetals han resultat ser els grups de fàrmacs més administrats seguit dels antibiòtics citotòxics (Gràfica 7).

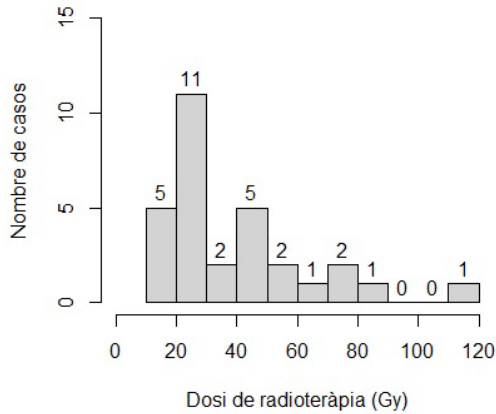


Gràfica 7. Nombre de casos i percentatge per cada tipus de fàrmac. Un pacient pot haver pres més d'un tipus de fàrmac i per això els percentatges no són complementaris (no sumen 100).

Tots els pacients que van rebre radioteràpia també van rebre quimioteràpia. La radioteràpia va ser administrada a 33 pacients amb un rang de dosi acumulada que anava dels 12 als 120 Gy amb una mitjana de 37,7 Gy (Taula 24/Gràfica 8). Setze pacients (14.7%) van rebre un transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.

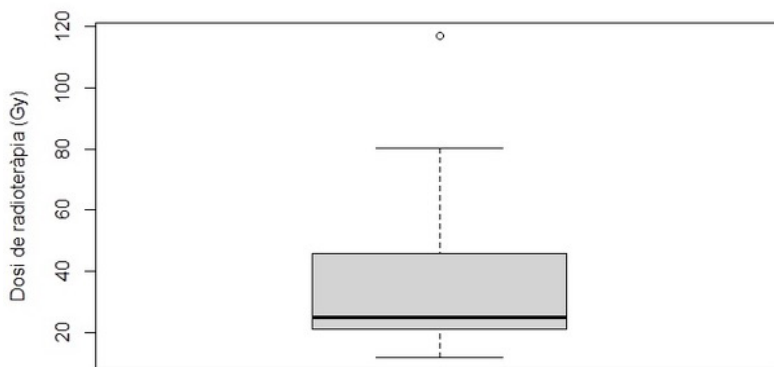
Taula 24. Estadístics descriptius de la dosi de radioteràpia.

Mitjana	Desv. Est.	Mínim	Q1	Mitjana	Q3	Màxim
37.74	25.11	12.00	21.00	25.20	45.75	117.00



Gràfica 8. Distribució de la dosi de radioteràpia.

A la dosi de radioteràpia s'observa que hi ha un valor considerablement major que els altres, al generar el diagrama de caixa es confirma que efectivament, el valor de dosis 120 Gy és un valor atípic (Gràfica 9).



Gràfica 9. Diagrama de caixa de la dosi de radioteràpia.

A la següent taula, en forma de resum, es pot veure el nombre de casos i percentatge segons el tipus de càncer, de tractament i de fàrmacs (Taula 25).

Taula 25. Número de casos i percentatge segons el tipus de càncer, de tractament i de fàrmacs.

Tipus de càncer	N	Percentatge
Leucèmies i limfomes	45	41.3%
Tumors sòlids SNC	22	20.2%
Tumors sòlids no SNC	42	38.5%
Tipus de tractament(*)		
QT	109	100%
QT+RT	33	30.3%
TCMH	16	14.7%
Fàrmacs quimioteràpics		
Agents alquilants	91	83.49%
Antimetabòlits	51	46.79%
Alcaloides vegetals	91	83.49%
Inhibidors de la topoisomerasa	42	38.53%
Antibiòtics citotòxics	62	56.88%
Altres	38	34.86%

(*)Un pacient pot realitzar diversos tractaments.

SNC sistema nerviós central. QT quimioteràpia. RT radioteràpia. TCMH Transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.

Del global de la mostra, el 85,3% dels pacients van presentar alguna seqüela dental amb una mitjana de 1,97 (DS 1.4) lesions en cada pacient (Taula 26).

Taula 26. Estadístics descriptius del nombre de lesions.

Mitjana	Desv. Est.	Mínim	Q1	Mitjana	Q3	Màxim
1.97	1.42	0.00	1.00	2.00	3.00	5.00

El 57.8% dels pacients van presentar lesions greus, el 13.8% lesions moderades i finalment, el 28.4% van desenvolupar lesions de tipus lleu. La microdòncia (52.3%) va ésser l'alteració dental més prevalent, seguida de les alteracions radiculars (45.9%), els defectes del desenvolupament de l'esmalt (31.2%), l'agenèsia (27.5%) i el taurodontisme (17.4%) (Taula 27).

Taula 27. Nombre de casos i percentatges segons el número i el tipus de seqüeles. DDE defectes del desenvolupament de l'esmalt. ER escurçament radicular.

Nombre de seqüeles	Nombre de casos	Nombre de seqüeles acumulades	Percentatge acumulat
0	16	0	0
1	33	33	15.3%
2	24	48	22.3%
3	14	42	19.5%
4	18	72	33.5%
5	4	20	9.3%
Total	109	215	100%
Severitat de les seqüeles (*)			%
Lleu	31		28.4%
Moderada	15		13.8%
Severa	63		57.80%
Tipus de seqüela(**)			%
DDE	34		31.2%
Taurodontisme	19		17.4%
Microdòncia	57		52.3%
Agenèsia	30		27.5%
ER	50		45.9%

(*)Pacients amb diferents tipus de lesions s'han agrupat a partir de la lesió més severa, cada cas s'associa al tipus de lesió més greu que han patit.

(**)Un mateix pacient pot presentar diferents tipus de lesions.

II. Estadística comparativa

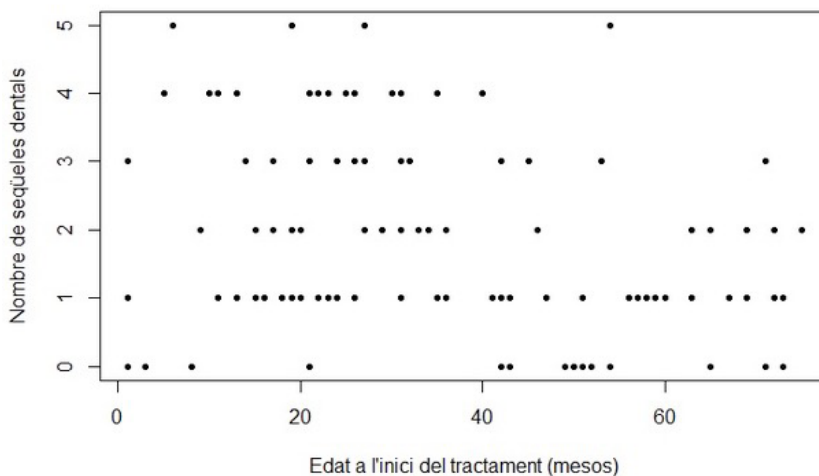
i. Relació entre l'edat d'inici del tractament oncològic i les lesions dentals

El nombre de lesions dentals disminueix a mesura que augmenta l'edat d'inici del tractament ($p=0.004$) (Taula 28), sent significativa per aquells que presenten lesions lleus ($p=0.01$) i moderades ($p=0.002$) i concretament, per les seqüeles tipus microdòncia ($p=0.001$) i taurodontisme ($p=0.02$) (Gràfica 10) (Taula 28).

Taula 28. Resultats del test d'Spearman amb edat d'inici del tractament i nombre de lesions.

N	p-valor	Rho
109	0.004	-0.27

S'obté un p-valor inferior a 0.05, això ens indica que hi ha evidències significatives de correlació entre les dues variables (edat d'inici i nombre de lesions). El fet que el paràmetre Rho sigui un valor negatiu, implica que el nombre de lesions disminueix conforme l'edat d'inici del tractament augmenta.



Gràfica 10. Nombre de lesions respecte l'edat d'inici del tractament.

Taula 29. Taula de contingència edat d'inici major/menor de 36 mesos i lesions lleus i moderades.

Seqüela dental	No seqüela	Seqüela	p-valor	RR	Interval confiança 95%
Lleu			0.01*	2.19	(1.27 – 3.77)
Edat d'inici ≤ 36	28 (41.2 %)	40 (58.8 %)			
Edat d'inici > 36	30 (73.2 %)	11 (26.8 %)			
Taurodontisme			0.02*	6.21	(1.51 – 25.55)
Edat d'inici ≤ 36	44 (72.1 %)	17 (27.9 %)			
Edat d'inici > 36	46 (95.8 %)	2 (4.2 %)			
Moderada			0.002*	3.21	(1.81 – 5.69)
Edat d'inici ≤ 36	19 (30.2 %)	44 (69.8 %)			
Edat d'inici > 36	36 (78.3 %)	10 (21.7 %)			
Microdòncia			0.001*	3.43	(1.95 – 6.05)
Edat d'inici ≤ 36	16 (14.68%)	47 (43.12%)			
Edat d'inici > 36	36 (33.03%)	10 (9,17%)			

RR risc relatiu.

Per determinar l'edat crítica de presència de lesions, constatarem significativament que els pacients que inicien la teràpia oncològica abans dels 36 mesos tenen un risc relatiu de 2.19 (1.27-3.77); és a dir, el doble de risc que si l'haguessin iniciat més tard. Respecte el tipus de lesions, si s'inicia la teràpia abans dels 36 mesos el risc relatiu és de 3.21 (1.81-5.65) per les lesions moderades; concretament 3.43 (1.95-6.05) per la microdòncia i 6.21 (1.51-25.55) pel taurodontisme. En canvi, l'edat d'inici més primerenca no és un factor que influeixi significativament en el desenvolupament de lesions severes (Taula 30).

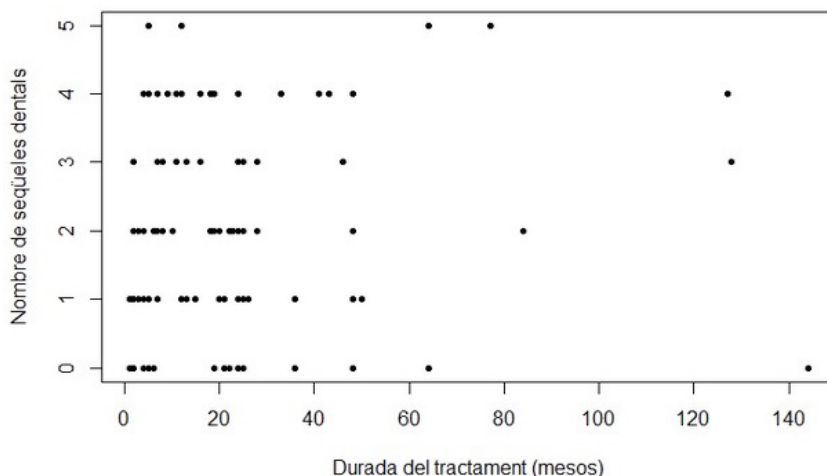
Taula 30. Taula de riscos relatius segons el tipus de fàrmac quimioteràpic, el tipus de tractament rebut i l'edat d'inici.

	Tipus de seqüela dental	Risc Relatiu	Interval de confiança
Fàrmacs quimioteràpics			
Agents alquilants	Moderada	3.36	(1.18-9.60)
Agents alquilants	Severa	2.29	(1.07-4.91)
Agents alquilants	Microdòncia	3.56	(1.25-10.14)
Inhibidors de la topoisomerasa	Escurçament radicular	1.60	(1.07-2.38)
Antibiòtics citotòxics	Agenèsia	2.08	(1.02-4.26)
Tipus de tractament			
QT + RT	Severa	1.52	(1.13-2.04)
QT + RT	Agenèsia	2.30	(1.28-4.14)
QT + RT	Esturçament radicular	1.67	(1.13-2.45)
TCMH	Moderada	1.66	(1.16-2.38)
TCMH	Severa	1.98	(1.62-2.42)
TCMH	Agenèsia	3.37	(2.00-5.66)
TCMH	Esturçament radicular	2.26	(1.65-3.10)
TCMH	Microdòncia	1.72	(1.25-2.36)
Edat d'inici			
Edat d'inici ≤ 36	Lleu	2.19	(1.27-3.77)
Edat d'inici ≤ 36	Taurodontisme	6.21	(1.51-25.55)
Edat d'inici ≤ 36	Moderada	3.21	(1.81-5.69)
Edat d'inici ≤ 36	Microdòncia	3.43	(1.95-6.05)

QT Quimioteràpia. RT Radioteràpia. TCMH Transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques.

ii. Relació entre la durada del tractament oncològic i les lesions dentals

Un període més llarg de tractament no s'associa amb un nombre major total de lesions dentals. Tanmateix, aquestes si que presenten una significança estadística per les seqüeles moderades com la microdòncia ($p=0.005$), però no poguérem establir un risc relatiu en relació amb la duració de la teràpia oncològica (Gràfica 11).



Gràfica 11. Nombre de lesions respecte la durada del tractament.

Nota. Amb creus marcats els punts de valors atípics.

iii. Relació entre el tipus de fàrmac quimioteràpic i les lesions dentals

Els pacients tractats amb agents alquilants como la ciclofosfamida, el cisplatí o el carboplatí, entre d'altres, varen desenvolupar un major nombre total de lesions dentals ($p=0.002$). A més, els que van realitzar aquest tipus de quimioteràpia varen presentar significativament alteracions dentals moderades ($p=0.0004$) i severes ($p=0.01$). En concret, aquests pacients van presentar de forma significativa una major proporció d'agenèsies ($p=0.02$), alteracions radiculars ($p=0.038$) i microdòncia ($p=0.001$) (Taula 31). D'aquesta manera, la presència d'agents alquilants en la teràpia oncològica comportaria un risc relatiu 3.36 (1.18-9.60) vegades més per les lesions moderades i de 2.29 (1.07-4.91) per les lesions severes (Taula 30).

Taula 31. Relació entre el tipus de fàrmac quimioteràpic, el nombre de seqüeles i tipus de lesions. DE desviació estàndard. ER escurçament radicular.

Agents quimioteràpics	Nombre de seqüeles			Tipus de seqüela	No seqüela	Seqüela	p-valor	
	Mitjana	DE	N					
Agents alquilants (No agents alquilants)	2.15	1.38	91 (83.49 %)	Moderada Microdòncia Severa Agenèsia ER	40 (44.0 %)	51 (56.0 %)	0.004*	
	1.06	1.30	18 (16.51 %)		15 (83.3 %)	3 (16.7 %)	0.001*	
					37 (40.7 %)	54 (59.3 %)		
					15 (83.3 %)	3 (16.7 %)		
Antimetabòlits (No antimetabòlits)	1.96	1.34	51 (46.8 %)	-	-	-	-	
	1.98	1.50	58 (53.2 %)					
	2.07	1.44	91 (83.49 %)		Severa	35 (38.5 %)	56 (61.5 %)	0.13
	1.50	1.25	18 (16.51 %)		ER	11 (61.1 %)	7 (38.9 %)	0.15
Inhibidors de la topoisomerasa (No inhibidors de la topoisomerasa)	2.19	1.42	42 (38.5 %)	ER	17 (40.5 %)	25 (59.5 %)	0.039*	
	1.84	1.42	67 (61.5 %)		42 (62.7 %)	25 (37.3 %)		

*p< 0.05

Taula 31. Relació entre el tipus de farmac quimioteràpic, el nombre de seqüeles i tipus de lesions. DE desviació estàndard. ER escurçament radical.

Agents quimioteràpics	Nombre de seqüeles			Tipus de seqüela	No seqüela	Seqüela	p-valor
	Mitjana	DE	N				
Antibiòtics citotòxics (No antibiòtics citotòxics)	2.16	1.40	62 (56.9 %)	Severa	22 (35.5 %)	40 (64.5 %)	0.15*
	1.72	1.42	47 (43.1 %)		24 (51.1 %)	23 (48.9 %)	
Altres (No altres)	2.03	1.35	38 (34.9 %)	Moderada	14 (36.8 %)	24 (63.2 %)	0.06
		1.47	71 (65.1 %)		41 (57.7 %)	30 (42.3 %)	
	1.94	1.47		Microdòncia	13 (34.2 %)	25 (65.8 %)	0.063
					39 (54.9 %)	32 (45.1 %)	
			Severa	20 (52.6 %)	18 (47.4 %)	0.16	
				26 (36.6 %)	45 (63.4 %)		

*p< 0.05

Per altra banda, quan varen estar presents els inhibidors de la topoisomerasa i els antibiòtics citotòxics, aquests es van associar de forma significativa amb alteracions radiculars ($p < 0.03$) i agenèsies ($p < 0.05$), amb un risc relatiu de presentar-se de 1.6 (1.07-2.38) i 2.08 (1.02-4.26) vegades més respectivament (Taula 30).

iv. Relació entre el tipus de teràpia oncològica i les lesions dentals

En funció del tipus de tractament, els pacients que van ser tractats amb radioteràpia i quimioteràpia i els que se'ls hi va realitzar un TCMH van presentar un major nombre global de seqüeles en la dentició permanent ($p = 0.02$ i $p = 0.00004$ respectivament). A més, els pacients que van rebre tractament de radioteràpia i quimioteràpia van desenvolupar significativament una major tendència a desordres dentals de tipus sever ($p = 0.02$), presentant una major proporció d'agenèsies ($p = 0.01$) i alteracions radiculars ($p = 0.02$) (Taula 32). Per aquestes seqüeles es va calcular un risc relatiu de 2.30 (1.28-4.14) i de 1.67 (1.13-2.45) respectivament (Taula 30).

En canvi, els pacients que van rebre un TCMH també van presentar una major tendència a lesions moderades ($p = 0.03$) i severes ($p = 0.0001$). Principalment, microdòncia ($p = 0.01$), agenèsies ($p = 0.0002$) i canvis radiculars ($p = 0.0003$); amb un risc relatiu del 3.37 (2.0-5.66), 2.26 (1.65-3.10) i 1.72 (1.25-2.36) respectivament (Taula 30). Tanmateix, en els 33 pacients que van rebre radioteràpia, no es va poder demostrar una correlació significativa entre la dosis acumulada de radiació i el nombre/tipus de lesions dentals.

Taula 32. Relació entre el tipus de tractament oncològic, el nombre de seqüeles dentals i el tipus de lesions. DE desviació estàndard. QT Quimioteràpia. RT Radioteràpia. TCMH Transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques. ER escurçament radicular.

Tipus de tractament	Nombre de seqüeles			Tipus de seqüela	No seqüela	Seqüela	p-valor
	Mitjana	DE	N				
Només QT (QT + un altre tractament)	1.62	1.08	42 (38.5 %)	Severa	22 (52.4 %)	20 (47.6 %)	0.03*
	2.34	1.55	67 (61.5 %)		Agenèsia	18 (29.5 %)	43 (70.5 %)
QT+RT (No QT + RT)	2.52	1.54	33 (30.3 %)	Severa	8 (24.2 %)	25 (75.8 %)	0.02*
	1.74	1.31	76 (69.7 %)		Agenèsia	38 (50.0 %)	38 (50.0 %)
TCMH (No TCMH)	3.38	1.15	16 (14.7 %)	Moderada	4 (25.0 %)	12 (75.0 %)	0.03*
	1.73	1.33	93 (85.3 %)		Microdòncia	51 (54.8 %)	42 (45.2 %)
				Severa	49 (52.7 %)	44 (47.3 %)	0.0001*
					0 (0 %)	16 (100 %)	16 (100 %)
				Agenèsia	46 (49.5 %)	47 (50.5 %)	0.0003*
					5 (31.3 %)	11 (68.7 %)	11 (68.7 %)
				ER	74 (79.6 %)	19 (20.4 %)	0.0003*
					2 (1.83%)	14 (12.84%)	14 (12.84%)
					57 (61.3 %)	36 (38.7 %)	

*p < 0.05

La cirurgia també és una alternativa pel tractament de determinats càncers infantils. 46 pacients del total de la mostra van rebre tractament quirúrgic. Pel que fa a la relació entre el tipus d'oncoteràpia i el nombre de lesions, no trobarem valors estadísticament significatius (Taula 33).

Taula 33. Relació entre el tipus de teràpia i el nombre de lesions.

	Mitjana	Desv. Est.	N	p-valor
Cirurgia	2.15	1.5	46	0.70
No Cirurgia	2.00	1.40	42	

Tampoc vàrem trobar valors estadísticament significatius segons el tipus de tractament i el tipus de lesions (Taula 34):

Taula 34. Relació entre el tipus de tractament i el tipus de lesió.

	Lleus-inexistents	Moderades	Greus	Total	p-valor
No Cirurgia	9 (10.23%)	6 (6.82%)	27 (30.68%)	42 (47.73%)	0.225
Cirurgia	14 (15.91%)	2 (2.27%)	30 (34.09%)	46 (52.27%)	
Total	23 (26.14%)	8 (9.09%)	57 (64.77%)	88 (100.00%)	

DISCUSSIÓ

8. DISCUSSIÓ

El càncer infantil està englobat per nombrosos tipus de tumors que es desenvolupen en aquest grup de població. A diferència del càncer d'adults, l'infantil presenta unes característiques diferents ja que, i) té una incidència molt més baixa, ii) no es pot prevenir, iii) requereix de teràpies diferents i iv) respon als tractaments de manera molt diversa.

Mundialment, cada any es diagnostica de càncer prop de 400.000 infants i adolescents entre els 0 i els 15 anys. A Espanya es diagnostiquen 1.100 casos nous de càncer a la infància (0-14 anys) i més de 400 en adolescents (15-19 anys), sent la primera causa de mort per malaltia. ⁽¹⁾

Els càncers amb major prevalença a la infància a nivell mundial són: leucèmies (28,8%), tumors del sistema nerviós central (SNC) (24%), limfomes (11,2%) i altres tipus (36%). ⁽²⁾ A la nostra mostra la prevalença és similar a la de l'estudi de Johnston et al. (2021). Així doncs, els resultats que hem obtingut serien extrapolables a la població de supervivents de càncer. ⁽²⁾

Els avenços de la teràpia contra el càncer i l'increment de la taxa de supervivència han comportat un augment en l'aparició de seqüeles sistèmiques com les insuficiències cardíaques, la toxicitat cardiopulmonar, la neurotoxicitat, la nefrotoxicitat, els trastorns hormonals, la infertilitat, les seqüeles dentals i les craniofacials. ⁽⁴⁾

Les alteracions bucodentals secundàries a la quimioteràpia i la radioteràpia poden ser reversibles o irreversibles. S'ha documentat una alta prevalença de manifestacions orals reversibles durant la fase activa del tractament, com per exemple la gingivitis, la periodontitis, la càries, la mucositis, el dolor oral, l'herpes recurrent i la xerostomia. ⁽¹³⁴⁾

En qualsevol cas, durant el tractament oncològic també podem estar interferint i alterant l'activitat dels ameloblasts i els odontoblasts. Pel que fa les seqüeles dentals irreversibles trobem alteracions tant de nombre com del desenvolupament coronal i radicular de les dents. S'han descrit anomalies dentals com els defectes

de la mineralització de l'esmalt, la microdòncia, les agenèsies, l'escurçament radicular, el retràs i malformació del creixement radicular, el taurodontisme i les alteracions de l'erupció. (4-14)

En el 60-90% dels casos es manifesten alteracions orals degudes a la teràpia oncològica inclús anys després d'haver finalitzat el tractament. (117) La majoria dels pacients de la nostra mostra (85.3%) van presentar, almenys, una seqüela dental com a conseqüència de la teràpia antineoplàsica rebuda, resultat comparable a lo obtingut en altres estudis. (7,8,10,11,135) Tanmateix, existeix una àmplia variació en la freqüència d'alteracions dentals i altres treballs presenten percentatges bastant més baixos. (5,11,138) Aquestes diferències en la freqüència dels defectes dentals es poden atribuir a: l'edat d'inici del tractament, l'etapa de maduresa dental en el moment de l'exploració clínica, el tipus de teràpia anticancerosa administrada, la radiació rebuda, especialment en la regió de cap i coll, i la diversitat metodològica dels estudis.

Una de les limitacions de la majoria de les investigacions és la falta d'índexs per categoritzar cada seqüela i poder fer una comparació directa entre els diferents estudis. A més, aquesta comparació es complica encara més per la variabilitat de dissenys entre els estudis amb diferents grups d'edat, tipus de càncer i modalitats de tractament. Halperson et al. (2022) van definir el canvi radicular com un canvi en la mida o la forma de l'arrel mitjançant l'observació visual dels raigs X, quan la mida d'una arrel és el 50% o menys de la mida considerada «normal». (5) De fet, en el nostre treball vam tenir dificultats per categoritzar les arrels en forma de V atès que vam trobar una gran disparitat en els criteris clínics utilitzats i, finalment, vam deixar de considerar-les com a lesions moderades, i només considerem l'escurçament de l'arrel quan és inferior a la meitat de la longitud mitjana normal. Per tots aquests motius, un dels nostres objectius era proposar una eina de cribratge en forma d'una nova classificació de les seqüeles dentals induïdes per la teràpia oncològica que fos pràctica, fiable i fàcil de classificar.

Sonis et al. (1990) i Hölttä et al. (2002) van proposar la classificació DDI (Dental Defect Index) i el 2018 Kang et al. van desenvolupar el Modified Dental Defect Index (MDDI), una modificació de l'anterior per descriure la severitat del dany en la dentició permanent. Ambdós índexs puntuen numèricament les

alteracions de cada dent de forma individualitzada per obtenir una sola xifra. Com més alt sigui l'índex, major serà el nombre i la gravetat de les lesions. (9, 121, 136)

En el present estudi, el nombre de lesions va ser menor en pacients que presentaven una edat major en el moment en què van començar el tractament.

L'edat mitjana d'inici del tractament en el nostre treball va ser de tres anys, per la qual cosa, l'edat d'inici del tractament en nens ≤ 3 anys apareix com un dels factors de risc més importants per presentar anomalies dentals. Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts per Kang et al. (2018) (9), i altres estudis també han conclòs que hi ha una major prevalença de lesions en pacients que van començar el tractament en edats ≤ 5 anys. (4-8) En canvi, Proc et al. (2016) van trobar que la freqüència de les alteracions dentals no estava correlacionada amb l'edat d'inici del tractament. (11) Això pot ser degut a l'etapa de desenvolupament dental (per exemple, dentició mixta o permanent) en el moment de l'exploració clínica, en la nostra mostra els pacients ja es trobaven tots en dentició permanent.

En el nostre treball, els pacients que van iniciar la teràpia oncològica abans dels tres anys presentaven un percentatge més elevat de lesions dentals lleus i moderades; com ara el taurodontisme, els defectes del desenvolupament de l'esmalt i la microdòncia, però no presentaven taxes més altes de lesions greus com l'agenèsia i l'escurçament radicular. Això pot ser pel fet que el procés de desenvolupament dental arriba al seu punt àlgid entre els tres i els cinc anys d'edat, coincidint amb l'inici de la formació de les arrels en les dents que es desenvolupen precoçment i la calcificació de la corona de les dents que es desenvolupen tardanament. (132) Per aquest motiu, el tractament en ≤ 5 anys d'edat pot provocar un gran nombre de seqüeles dentals tant a nivell coronal com radicular, tal com hem trobat en el nostre estudi. A més a més, les associacions entre l'edat més jove i les lesions lleus i moderades i entre l'edat avançada i les lesions greus també es veuen confirmades pels nostres resultats, sempre dins del rang d'edat ≤ 5 anys. De fet, els nostres resultats coincideixen amb els de la revisió sistemàtica de Busenhardt et al. (2018) que van assenyalar que l'edat no té una gran influència en la presència d'escurçament radicular, però es va trobar que els pacients de cinc anys o menys presentaven més agenèsia,

microdòncia i apexificació prematura que els de sis anys o més. ⁽¹¹⁸⁾ En canvi, Seremidi et al. (2021) van associar l'agenèsia amb una edat més primerenca d'inici i el taurodontisme amb una edat més tardana. ⁽¹³⁷⁾

Proc et al. (2016) i Kiliñç et al. (2019) van detectar que l'alteració més freqüent era la microdòncia, seguida de les alteracions radiculars, els defectes del desenvolupament de l'esmalt, l'agenèsia i el taurodontisme. ^(8,11) Els nostres resultats suggereixen que la microdòncia és l'alteració més freqüent perquè està influenciada no només per l'edat en el moment del tractament oncològic sinó també per la durada del tractament. Owosho et al. (2016) i Seremidi et al. (2019) en la seva revisió sistemàtica, també van donar a conèixer que la microdòncia era l'alteració més freqüent. ^(10, 123) Aquests resultats coincideixen amb els nostres, però altres treballs van trobar que les seqüeles dentals més freqüents eren els canvis radiculars seguits de la microdòncia. ^(5,7,9,137) La calcificació dels primers premolars comença entre els 1,5 i els 2 anys, i la dels segons premolars i els segons molars entre els 2 i els 2,5 i els 2-2,5 i els 3 anys respectivament. En conseqüència, aquestes dents són susceptibles al tractament oncològic i poden estar predisposades al desenvolupament d'agenèsia o microdòncia.

En el nostre treball, l'única alteració dental que va mostrar una associació significativa amb la durada del tractament del càncer va ser la microdòncia. Nishimura et al. (2013) no van trobar cap correlació entre la durada de la quimioteràpia i una major incidència d'anomalies dentals. ⁽¹³⁸⁾ No obstant això, analitzant la durada del tractament del càncer i la dosi del fàrmac, Jodlowska et al. (2021) no van trobar una relació significativa amb diferents alteracions dentals en pràcticament cap grup farmacològic. ⁽¹³⁾ De tot això, es pot deduir que l'etapa de desenvolupament dental durant la quimioteràpia és el factor amb més influència en les seqüeles dentals.

La majoria dels càncers infantils es tracten amb una combinació de múltiples agents quimioterapèutics, que en el nostre estudi es van classificar pel seu mecanisme d'acció. En els pacients que se'ls va administrar agents alquilants com la ciclofosfamida, el cisplatí o el carboplatí van desenvolupar un major nombre de lesions dentals, de les quals, les que tenien una major prevalença van ser l'agenèsia, les alteracions radiculars i la microdòncia. Això es podria explicar perquè, a diferència d'altres agents quimioterapèutics, els agents alquilants són un

grup de fàrmacs que actuen en totes les fases del cicle cel·lular. En el nostre treball, els agents alquilants, els antibiòtics citotòxics i els inhibidors de la topoisomerasa van mostrar un risc relatiu més elevat de presentar microdòncia, agenèsia i alteracions radiculars. De fet, el seu mecanisme d'acció indueix apoptosi en cèl·lules mesenquimàtiques primitives i preodontoblasts en unir-se a l'ADN.

Altres estudis també han trobat un augment del risc d'alteracions dentals en els pacients que se'ls administra aquest tipus de fàrmacs. (4,7,137) Tanmateix, no vam obtenir resultats estadísticament significatius pels alcaloides vegetals com la vincristina i la vinblastina, tot i que eren el segon grup de fàrmacs quimioterapèutics que s'administraven amb major freqüència. No obstant això, Seremedi et al. (2021) van trobar una associació entre alcaloides vegetals i els antimetabòlits com el metotrexat i un creixement deteriorat de les arrels, el taurodontisme, l'agenèsia i el retràs de l'erupció dental. (137) En la revisió sistemàtica de Busenhardt et al. (2018) els alcaloides vegetals van ser implicats com a causa de la microdòncia perquè poden interferir en la funció secretora dels odontoblasts i ameloblasts madurs, alterant la formació de les fibres de col·lagen i la secreció de la matriu dentinària. Segons aquests autors, les hipomineralitzacions/hipoplàsies de l'esmalt es poden atribuir a l'ús d'agents alquilants i els alcaloides vegetals, ja que poden alterar la funció dels ameloblasts, especialment el seu mecanisme de transport del calci a través dels microtúbuls. (118)

Tots els pacients del nostre estudi van rebre quimioteràpia. Els que a més, també van rebre radioteràpia van presentar lesions dentals més greus que els que van rebre només quimioteràpia, coincidint amb els resultats d'altres treballs. (8/137) Això es pot atribuir a que la radioteràpia pot danyar els odontoblasts i ameloblasts en diferents fases del cicle cel·lular i, a diferència de la quimioteràpia, també pot afectar les cèl·lules dentals que no proliferen. Els pacients que, a més a més de la quimioteràpia i la radioteràpia, també van rebre un TCMH van presentar un major nombre d'agenèsies, alteracions radiculars i microdòncia, potser per la quimioteràpia i radioteràpia prèvies. Els nostres resultats corroboren els d'altres estudis (4,8,123,137) però no tots, ja que Proc et al. (2016) van detectar que la radioteràpia i el TCMH no van influir en el tipus i gravetat de les anomalies dentals. (11)

Cal recordar que les seqüeles dentals que analitzem varen estar relacionades amb les pautes utilitzades durant els anys 2002-2009 i segurament difereixen d'alguns dels tractaments actuals. En qualsevol cas, haurem de continuar avaluant les possibles repercussions dentals dels nous tractaments oncològics com per exemple: les teràpies dirigides.

La dosi mínima de radioteràpia que pot afectar el desenvolupament dental segueix sent incerta. Goho et al. (1993) van informar que una dosi tan baixa com 4 Gy ja pot afectar el desenvolupament de les dents, mentre que Dury et al. (1984) van trobar que amb una dosi de 10 Gy els ameloblasts es poden danyar i que a una dosi de 30 Gy el desenvolupament dental s'aturaria. (139,140) En contrast amb els estudis de Seremidi et al. (2019) (123) i Kang et al. (2018) (9) que van detectar més alteracions dentals en infants < de 3 anys i una dosis ≥ 40 Gy, en el nostre estudi no hem pogut demostrar una correlació significativa entre la dosi de radioteràpia i el nombre o tipus de lesions dentals. Una de les limitacions del nostre treball va ésser que no vam tenir en compte la localització del tumor o si la radioteràpia es va administrar a la regió del cap i el coll. Els estudis de Hoogeveen et al. (2020) i Owosho et al. (2016) van suggerir que aquests factors poden ser importants, i podria ser que, per aquest motiu, les nostres troballes no estableixin una relació significativa entre la radioteràpia i les alteracions dentals. (10,14) Altrament, és difícil distingir entre les alteracions dentals produïdes per la radioteràpia i la quimioteràpia en pacients que van rebre ambdós tipus de tractament.

Un altre punt a tenir en consideració és el disseny retrospectiu i observacional de l'estudi, que augmenta el risc de biaix. Hi ha altres factors que no hem tingut en compte i que poden estar associats a agenèsies, microdònies o defectes del desenvolupament de l'esmalte; com són les alteracions genètiques familiars, mutacions de novo o altres factors ambientals. En definitiva, la majoria de les eines disponibles per quantificar els resultats són limitats, i no hi ha índexs per avaluar cada defecte que permetin fer comparacions directes entre els diferents treballs.

La nova classificació proposada i l'anàlisi de les seqüeles dentals en la dentició permanent són les aportacions més importants del present estudi. La gravetat de les lesions dentals després del tractament oncològic pot ser un indicador de

pronòstic a llarg termini, podent afectar la qualitat de vida dels pacients amb seqüeles severes.

Un enfocament multidisciplinari que involucri oncòlegs, odontopediatres i altres professionals de la salut en el maneig dels pacients infantils amb càncer és essencial en l'atenció dels infants abans, durant i després del tractament antineoplàsic. Recomanem complementar els controls dentals amb una radiografia panoràmica als 9,5-10 anys i una altra al final del recanvi dental.

Es esperable que els resultats del nostre estudi, recentment publicat, Rabassa-Blanco et al. (2022) sigui d'utilitat tant els comitès de tumors com als oncòlegs pediàtrics per aprofundir en el coneixement sobre les possibles seqüeles en la dentició permanent de determinats tractaments del càncer infantil. (141) Abans d'iniciar el tractament antineoplàsic, els pares, cuidadors o tutors legals haurien d'ésser ben informats d'aquestes possibles alteracions dentals durant el desenvolupament de les dents.

El recentment inaugurat SJD Pediatric Cancer Center Barcelona, sens dubte serà un impuls per millorar l'atenció odontològica a aquests pacients. Des del nostre servei d'odontologia hospitalària implementarem nous protocols pels infants que segueixen un tractament oncològic amb l'objectiu de monitoritzar-los i detectar precoçment aquestes seqüeles dentals per simultàniament promoure un pla de tractament preventiu individualitzat. Fomentant l'adquisició d'uns bons hàbits d'higiene oral, alimentaris i tractaments preventius com les profilaxis, les fluoritzacions, els segellats de fosses i fissures. Altrament, en els casos dels escurçaments radiculars, aquests s'han de tenir molt en compte a l'hora de realitzar un tractament d'ortodòncia.

Al servei d'odontopediatria de l'HSJD sistemàticament es fa una visita al debut oncològic. L'objectiu és instaurar uns hàbits correctes d'higiene oral i dieta previs a l'inici de l'oncoteràpia. En aquesta visita, si és necessari, es realitza un pla de tractament per a poder tractar totes les càries i possibles focus d'infecció que podrien esdevenir una complicació, sobretot durant la immunosupressió associada al tractament del càncer.

Aquest treball de recerca ajudarà a actualitzar i revisar tant el protocol d'actuació com la informació que s'ha de transmetre als pares i mares d'aquests infants. A més a més, la nova unitat de supervivents de càncer de l'hospital ens permetrà

monitoritzar les seqüeles dentals d'aquests pacients un cop finalitzin el tractament oncològic fins els 18 anys.

Cada cop més, els futurs estudis, basats en criteris homogenis, hauran d'incloure el seguiment prospectiu d'aquestes lesions i investigar l'abast de les seqüeles dentals.

CONCLUSIONS

9. CONCLUSIONS

Donant resposta als objectius plantejats per aquest treball d'investigació, es pot concloure que:

1. La gran majoria dels supervivents de càncer infantil van presentar, almenys, una seqüela dental com a conseqüència del tractament oncològic. Sent la més freqüent la microdòncia seguida dels canvis radiculars, els defectes del desenvolupament de l'esmalt, les agenèsies i el taurodontisme.
2. El nombre de lesions dentals disminueix de forma significativa a mesura que augmenta l'edat d'inici del tractament oncològic.
3. Els infants que havien iniciat el tractament pel càncer abans dels 3 anys varen tenir el doble de risc de presentar lesions dentals.
4. L'única alteració dental que va demostrar una associació significativa amb la durada del tractament va ser la microdòncia.
5. La combinació de teràpies oncològiques, incrementa el risc de presentar un major nombre d'alteracions dentals.
6. Els pacients que van rebre quimioteràpia i radioteràpia van mostrar una major proporció d'agenèsies i alteracions radiculars. Els pacients que, a més, també van rebre un transplantament de cèl·lules mare hematopoètiques van presentar un major risc de microdòncia, agenèsies i canvis radiculars.

7. Tant els alcaloides vegetals com els agents alquilants van ser els fàrmacs més administrats. Aquests últims, juntament amb els antibiòtics citotòxics i els inhibidors de la topoisomerasa tenen un risc relatiu major de presentar: microdòncies, agenèsies i escurçament radicular.
8. La classificació de les seqüeles dentals proposada pot ser una eina de cribratge útil pels odontòlegs, a l'hora d'establir un pronòstic a llarg termini de les dents afectades.
9. Seguir investigant els efectes nocius que té el tractament del càncer infantil sobre la dentició permanent, especialment durant l'odontogènesi, ens permetrà ser més conscients d'aquests riscos.
10. Els resultats de l'estudi confereixen consistència a la hipòtesi alternativa formulada com a base del desenvolupament d'aquest treball de recerca. S'ha pogut demostrar que els infants que reben tractament oncològic durant la primera infància (0-5a) presenten un alt risc de desordres en la dentició definitiva.

ANNEX

10. ANNEX

Article original d'aquest estudi publicat a la revista: *Oral Diseases* (Q1)

Rabassa-Blanco J, Brunet-Llobet L, Marcote-Sinclair P, Balsells-Mejía S, Correa-Llano MG, Miranda-Rius J. Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood [published online ahead of print, 2022 Jul 16]. *Oral Dis.* 2022;10.1111/odi.14317. doi:10.1111/odi.14317


Received: 11 May 2022 | Revised: 23 June 2022 | Accepted: 11 July 2022

DOI: 10.1111/odi.14317

ORIGINAL ARTICLE



Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood

Judit Rabassa-Blanco^{1,2} | Lluís Brunet-Llobet^{1,3} | Paula Marcote-Sinclair⁴ | Sol Balsells-Mejía⁵ | María Genoveva Correa-Llano⁶ | Jaume Miranda-Rius^{2,3} 

¹Department of Pediatric Dentistry, Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

³Hospital Dentistry, Clinical Orthodontics, and Periodontal Medicine Research Group (HDCORPEMrg), Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Barcelona, Spain

⁴Department of Pediatric Oncology, Developmental Cancer Survivors Unit, Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), Barcelona, Spain

⁵Department of Research Promotion and Management. Statistical Support, Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), Barcelona, Spain

⁶Department of Pediatric Oncology, Hospital Sant Joan de Déu (HSJD), Barcelona, Spain

Correspondence

Jaume Miranda-Rius, Department of Odontostomatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Feixa Llarga, s/n, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain.
Email: jmiranda-rius@ub.edu

Abstract

Introduction: The increase in survival rates in children treated for cancer has been accompanied by a rise in sequelae in permanent teeth. The aim of the study was to correlate the type of cancer therapy administered to patients during early childhood and the dental sequelae recorded in survivors.

Material and methods: Single-center retrospective cohort study carried out at the Children's University Hospital of Sant Joan de Déu in Barcelona, Spain. Hundred and nine patients who had received cancer treatment during early childhood were randomly examined and grouped according to diagnosis and cancer therapy received. The type of therapy was correlated with the number and severity of dental lesions that patients presented in adolescence.

Results: Dental sequelae of some kind were present in 85.3% of patients. Microdontia was the most prevalent (52.3%). Treatment with alkylating agents had a relative risk of presenting moderate lesions of 3.36 (1.18–9.60), and one of 2.29 (1.07–4.91) of presenting severe lesions. Topoisomerase inhibitors and cytotoxic antibiotics presented relative risks of 1.6 (1.07–2.38) and 2.08 (1.02–4.26) of root alterations and agenesis, respectively.

Conclusions: Treatment with alkylating agents together with cytotoxic antibiotics and topoisomerase inhibitors was associated with a higher relative risk of microdontia, agenesis, and root shortening.

KEYWORDS

adverse effects, chemotherapy, childhood cancer survivors, odontogenic disorders, tooth formation anomalies

1 | INTRODUCTION

Childhood cancer encompasses a wide range of tumors. It differs from adult cancer in that its incidence is far lower and that it cannot be prevented. In addition, it requires specific therapeutic strategies,

and the response to treatment is also very different from that observed in adults.

Every year around 400,000 children and adolescents between the ages of 0 and 15 are diagnosed with cancer worldwide. In Spain, 1100 new cases of cancer are diagnosed annually in childhood

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Oral Diseases* published by Wiley Periodicals LLC.

(0–14 years) and more than 400 in adolescents (15–19 years). In this population, cancer is the main cause of death due to disease (Federación española de padres de niños con cáncer, 2020).

The cancers with the highest worldwide prevalence in children are leukemias (28.8%), central nervous system (CNS) tumors (24%), lymphomas (11.2%), and others (36%). In recent decades, the prognosis of childhood cancer has improved and 5-year survival in high-income countries is above 80%; however, in low- and middle-income countries, the survival rate remains lower, at between 15% and 45% (Johnston et al., 2021).

Advances in cancer therapy and the improved survival rates have led to an increase in the appearance of systemic sequelae such as heart failure, cardiopulmonary toxicity, neurotoxicity, nephrotoxicity, hormonal disorders, infertility, and dental and craniofacial sequelae (Hernandez et al., 2019). Oral alterations due to cancer therapy are manifested in 60%–90% of cases, in some instances years after the termination of treatment (Effinger et al., 2014).

Oral alterations secondary to chemotherapy and radiotherapy may or may not be reversible. During the active phase of treatment, the prevalence of reversible oral manifestations, such as gingivitis, mucositis, cheilitis, oral pain, recurrent herpes, and xerostomia, is high (Gandhi et al., 2017). However, cancer therapy may interfere with and alter the activity of ameloblasts and odontoblasts. Among irreversible dental sequelae are alterations both in the number of the teeth and in their coronal and radicular development. Dental alterations such as enamel mineralization defects, microdontia, agenesis, root shortening, root growth retardation and malformation, taurodontism, and eruption alterations have been described (Çetiner et al., 2019; Halperson et al., 2020; Hoogeveen et al., 2020; Jodłowska & Postek-Stefańska, 2021; Johnston et al., 2021; Kang et al., 2018; Kiliç et al., 2019; Maciel et al., 2009; Nemeth et al., 2013; Owosho et al., 2016; Proc et al., 2016; Seremidi et al., 2021; Wilberg et al., 2016).

Chemotherapeutic drugs such as plant alkaloids (e.g., vinblastine and vincristine), alkylating agents (e.g., cyclophosphamide and busulfan), and cytotoxic antibiotics (e.g., doxorubicin and daunorubicin) are known to induce changes in dental tissue (Hsieh et al., 2011; Mitomi et al., 2014; Wilberg et al., 2016). However, it is difficult to determine the independent effects of each antineoplastic agent on dental abnormalities, or to distinguish between the effects of different treatment strategies. In addition, the criteria used by clinicians to grade these sequelae in most of the studies vary widely. The type and severity of dental complications will depend on various factors: age at diagnosis, the type and duration of treatment, the drugs used in chemotherapy, the dose of radiation absorbed, the field of radiation, and the exposure to more than one type of cancer treatment.

Bearing in mind the sequence of dental calcification and development, patients who receive some type of cancer therapy before the age of 5 have a higher risk of presenting dental alterations as a result of the treatment (Çetiner et al., 2019; Effinger et al., 2014; Gandhi et al., 2017; Halperson et al., 2022; Hernandez et al., 2019; Kang et al., 2018; Kiliç et al., 2019; Proc et al., 2016; Wilberg

et al., 2016). Although dental changes in childhood cancer survivors are not life-threatening, they may seriously affect the quality of life of adolescents and young adults. The aims of this study were to correlate the type of cancer therapy administered to patients with cancer in early childhood (0–5 years) with the dental sequelae presented by survivors aged 12–18 years and also to quantify the risk attributable to each type of cancer therapy. Finally, we propose a new clinical and radiological classification based on the severity of the dental sequelae.

2 | MATERIAL AND METHODS

A single-center, retrospective cohort study was designed and carried out at the Maternal and Children's Hospital Sant Joan de Déu (HSJD)—University of Barcelona (UB), from October 2019 to July 2021. The project was evaluated and approved by the ethics and research committee of the Sant Joan de Déu Foundation (Internal code: PIC: 82-20). Written informed consent for dental, photographic, and radiographic examination was obtained from all participants and their parents or caregivers.





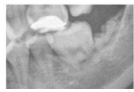
A random sample of 109 patients was examined, by a senior specialist in pediatric dentistry, at the Pediatric Dentistry service of the HSJD, and divided into three groups according to diagnosis: leukemias and lymphomas, central nervous system (CNS) solid tumors, and non-CNS solid tumors. Patients were also grouped according to the cancer therapy received: chemotherapy (CT); CT combined with radiotherapy (CT + RT); and CT + RT combined with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The information was obtained from patients' clinical histories. Finally, the type of cancer therapy received was correlated with the number and severity of dental injuries, defined as mild, moderate, or severe. In view of the results, we propose a classification of the types of dental lesions based on their consequences for patients' quality of life, which is easy for the clinician to recognize and categorize (Figure 1). We also classify the wide range of chemotherapeutic agents used according to their mechanism of action. The different chemotherapeutic drugs administered were also associated with the type of dental sequelae found, as well as their attributable risk of causing these sequelae.

2.1 | Inclusion and exclusion criteria

This study included adolescents aged 12–18 years who had undergone cancer therapy during their early childhood (0–5 years) and who were still being followed up at the HSJD to monitor their cancer history.

Patients with additional pathologies that were related to dental and cranio-maxillofacial sequelae, such as cleft lip and palate or bone-congenital and/or hereditary diseases, were excluded. Patients who did not cooperate in the clinical examination due to intellectual disability were also excluded.

FIGURE 1 Classification of dental sequelae according to severity. A new clinical and radiological classification proposed by the authors, based on the severity of the dental sequelae. (*) Root shortening: Root is less than half of the normal average length.

Mild	Taurodontism	
	Developmental defects of enamel (DDE)	
Moderate	Microdontia	
Severe	Agenesis	
	Root shortening(*)	

2.2 | Variables studied

All sociodemographic and medical variables were recorded in a questionnaire. The type of cancer diagnosed, age at onset, and the type and duration of treatment were recorded.

In the dental examination we excluded wisdom teeth, but recorded tooth agenesis, microdontia, and developmental defects of enamel (hypoplasia and/or hypomineralizations). Photographic records of all patients were stored in order to document the clinical findings and to reach agreement on the type of developmental defects of enamel.

Orthopantomography X-ray was performed to assess agenesis, root morphology alterations (root shortening, when it was less than half of the normal average length, and V-shaped roots), and pulp chamber enlargement (taurodontism).

2.3 | Statistical analysis

After recording the data set, descriptive statistics were calculated for all variables in the data set. For numeral discrete variables, Spearman's correlation was used in order to analyze the correlation between these variables and dental sequelae.

Study of the normality of the continuous variables was performed with Q-Q plots and normality tests, which suggested nonparametric distributions for these variables. So, the nonparametric Mann-Whitney-Wilcoxon test was used for the comparison of means. In addition, the Chi-square test and Fisher's exact test were used to determine the degree of dependence between the categorical

variables. In cases where significant differences were detected in the tests, the relative risk with a 95% confidence interval was calculated. A significant level of $p < .05$ was considered for all statistical tests.

In some cases, continuous numerical variables were studied as categorical after defining a cutoff point from the corresponding ROC curve and applying the Youden index criterion. In these cases, the Chi-square test or Fisher's exact test was used and the relative risk was calculated in significant cases.

All the calculations were performed using the R 4.1.1 program (RStudio 2021.09.0).

3 | RESULTS

One hundred and nine participants were included in the study, with a mean age of 15.5 years (range 12–22 years). The mean age at the start of treatment was 2.9 years (SD 1.7), and the mean duration of treatment was 1.9 years (SD 2.1) (Figures 2 and 3).

The most prevalent types of cancer were leukemias and lymphomas (41.3%) followed by solid non-CNS tumors (38.5%) and, finally, solid CNS tumors (20.2%). All patients received chemotherapy. Alkylating agents and plant alkaloids were the most frequently administered drug groups, followed by cytotoxic antibiotics.

All patients who underwent radiotherapy also received chemotherapy. Radiotherapy was administered to 33 patients with a cumulative dose range from 12 to 120 Gy (mean 37.7 Gy). Sixteen patients (14.7%) underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (Table 1).

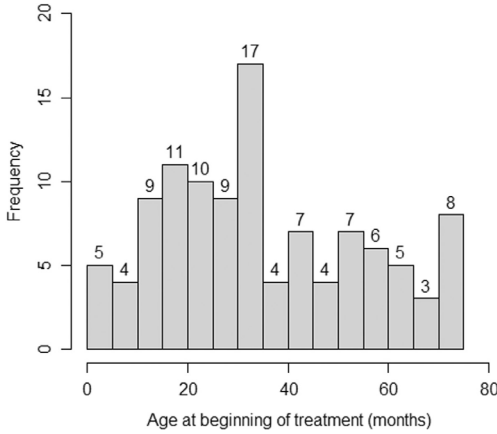


FIGURE 2 Distribution of ages of initiation of treatment

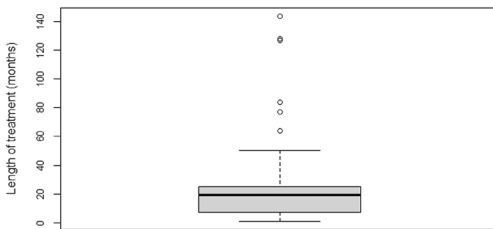


FIGURE 3 Boxplot of duration of treatment

TABLE 1 Number and percentage of cases according to cancer type, treatment, and drugs

Type of cancer	N	Percentage
Leukemias and lymphomas	45	41.3
Solid tumors excluding CNS	22	20.2
Solid tumors CNS	42	38.5
Type of treatment ^a		
CT	103	94.5
CT+RT	33	30.3
HSCT	16	14.7
Chemotherapeutic agents		
Alkylating agents	91	83.49
Antimetabolite	51	46.79
Plant alkaloids	91	83.49
Topoisomerase inhibitors	42	38.53
Cytotoxic antibiotics	62	56.88
Others	38	34.86

Abbreviations: CNS, central nervous system; CT, chemotherapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; RT, radiotherapy.

^aPatients may undergo several different treatments.

In all, 85.3% of the patients presented one or more dental sequelae, with a mean of 1.97 (SD 1.4) lesions in each patient. Lesions were severe in 57.8% and mild in 28.4%. Microdontia was the most prevalent dental alteration, recorded in 52.3%. (Table 2).

3.1 | Age at start of cancer treatment and dental lesions

Patients who were older at the start of treatment presented fewer dental lesions ($p = .004$). The difference was significant for those with mild ($p = .01$) and moderate lesions ($p = .002$). (Figure 4). (Table 3).

With regard to the critical age for the presence of lesions, patients who started cancer therapy before 36 months had a relative risk of 2.19 (1.27–3.77); that is to say twice as high as those who started therapy later. As for the type of lesions, when cancer therapy was started before 36 months, the relative risk was 3.43 (1.95–6.05) for microdontia and 6.21 (1.51–25.55) for taurodontism. In contrast, early age at onset did not significantly influence the development of severe lesions (Table 4).

3.2 | Duration of cancer treatment and dental lesions

Longer duration of treatment was not associated with a higher number of dental lesions. Moderate sequelae such as microdontia presented a significant association ($p = .005$), but no relative risk could be established in relation to the duration of cancer therapy (Figure 5).

3.3 | Type of chemotherapy drug and dental lesions

Patients who took alkylating agents such as cyclophosphamide, cisplatin, or carboplatin presented a higher number of dental lesions ($p = .002$). In addition, those administered this type of chemotherapy presented significantly higher numbers of moderate ($p = .0004$) and severe ($p = .01$) dental sequelae. Specifically, higher rates of agenesis ($p = .02$), root alterations ($p = .038$), and microdontia ($p = .001$). Thus, the presence of alkylating agents in cancer therapy entailed relative risks of 3.36 (1.18–9.60) for moderate lesions and 2.29 (1.07–4.91) for severe ones (Table 5).

Topoisomerase inhibitors and cytotoxic antibiotics showed relative risks of 1.6 (1.07–2.38) for root alterations and 2.08 (1.02–4.26) for agenesis. (Table 4).

3.4 | Type of cancer therapy and dental lesions

With regard to the type of treatment, patients treated with radiotherapy and chemotherapy and those who underwent HSCT

presented a higher number of sequelae in the permanent dentition ($p = .02$ and $p = .0001$, respectively). In addition, patients who received radiotherapy and chemotherapy were significantly more likely to present agenesis ($p = .01$) and root alterations ($p = .02$) (Table 6). For these sequelae, relative risks of 2.30 (1.28–4.14) and 1.67 (1.13–2.45) respectively were calculated (Table 4).

In contrast, patients who received HSCT also had a greater tendency to present microdontia ($p = .01$), agenesis ($p = .0002$), and root changes ($p = .0003$), with relative risks of 3.37 (2.0–5.66), 2.26 (1.65–3.10), and 1.72 (1.25–2.36), respectively (Table 4). However, in the 33 patients who received radiation therapy, no significant correlation between cumulative radiation dose and number/type of dental lesions was demonstrated.

4 | DISCUSSION

In this paper we analyze the prevalence of long-term dental sequelae in patients with permanent dentition who had undergone cancer therapy during early childhood. The dental alterations found include a wide range of anomalies with different degrees of severity, in some cases compromising patients' quality of life.

The prevalence of the different types of childhood cancer in our sample was similar to that recorded by Johnston et al., 2021. Thus, the results obtained may be extrapolable to the population of cancer survivors in general.

Most of the patients in our sample (85.3%) presented at least one dental sequela as a result of the cancer therapy received, a rate similar to those recorded in other studies (Kang et al., 2018; Kiliç et al., 2019; Nishimura et al., 2013; Owosho et al., 2016; Proc et al., 2016). However, there was a wide variation in the frequency of dental alterations, and other studies have reported much lower percentages (Elzembely et al., 2019; Halperson et al., 2020; Proc et al., 2016). These differences in the frequency of dental alterations can be attributed to the age at which treatment was started, the stage of dental maturity at the time of the clinical examination, the type of cancer therapy administered, and the radiation received, especially in the head and neck region, and the methodological diversity of the studies.

One of the limitations of most of the studies carried out to date is the lack of indices for grading sequelae and for comparing results. This comparison is complicated further by the variability of the designs applied, with differences in terms of age groups, types of cancer, and treatment strategies. Halperson et al. (2022) defined a root change as a change in root size or shape by visual judgment of the X-rays, when the size of a root was 50% or less of the size considered "normal." In fact, in our study we had difficulty in categorizing the V-shaped roots because we encountered a wide disparity in the clinical criteria used, and eventually we stopped considering them as moderate lesions, and only consider the root shortening when it is less than half of the normal average length. For all these reasons, one of our aims was to propose a screening tool, in the form of a new classification of dental sequelae induced by cancer therapy that

TABLE 2 Number and percentage of cases according to the number and type of sequelae

No. of sequelae	No. of patients	Accumulated No. of sequelae	Accumulated percentage
0	16	0	0
1	33	33	15.3%
2	24	48	22.3%
3	14	42	19.5%
4	18	72	33.5%
5	4	20	9.3%
Total	109	215	100%
<i>Severity of sequelae^a</i>			%
Mild	31		28.4%
Moderate	15		13.8%
Severe	63		57.80%
<i>Type of sequelae^b</i>			%
DDE	34		31.2%
Taurodontism	19		17.4%
Microdontia	57		52.3%
Agenesis	30		27.5%
RS	50		45.9%

Abbreviations: DDE, developmental defects of enamel; RS, root shortening.

^aPatients with several different types of lesion are classified according to the most severe lesion.

^bThe same patient may present different types of lesion.

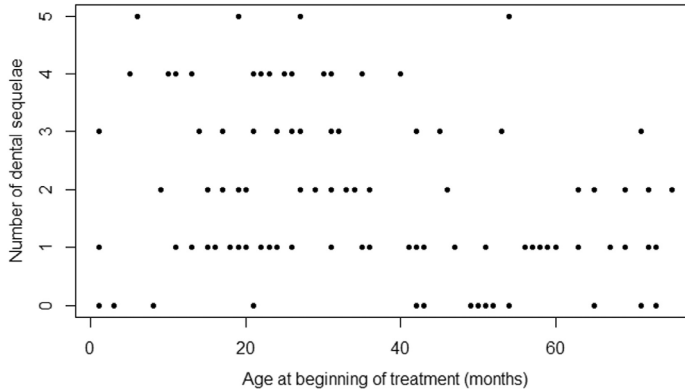


FIGURE 4 Number of lesions in relation to age at initiation of treatment

Dental sequelae	No sequelae	Sequelae	p-value	RR	95% confidence interval
Mild			.01*		
Age of onset ≤ 36	28 (41.2%)	40 (58.8%)		2.19	(1.27–3.77)
Age of onset > 36	30 (73.2%)	11 (26.8%)			
Taurodontism			.02*		
Age of onset ≤ 36	44 (72.1%)	17 (27.9%)		6.21	(1.51–25.55)
Age of onset > 36	46 (95.8%)	2 (4.2%)			
Moderate			.002*		
Age of onset ≤ 36	19 (30.2%)	44 (69.8%)		3.21	(1.81–5.69)
Age of onset > 36	36 (78.3%)	10 (21.7%)			
Microdontia			.001*		
Age of onset ≤ 36	16 (14.68%)	47 (43.12%)		3.43	(1.95–6.05)
Age of onset > 36	36 (33.03%)	10 (9.17%)			

TABLE 3 Contingency table: Onset before/after 36 months and mild and moderate lesions

Note: Age of onset: Age at which the risk associated with the sequelae was first noticed, calculated using Youden's index method.

Abbreviation: RR, relative risk. * $p < .05$.

would be practical, reliable, and easy to grade. Sonis et al. (1990) and Hölttä et al. (2002) proposed the DDI (Dental Defect Index) classification, and Kang et al. (2018) developed a modified version, the Modified Dental Defect Index (MDDI), to describe the severity of damage in the permanent dentition. Both indices provide numerical scores for the alterations of each tooth individually to obtain a single figure. The higher the index, the greater the number and severity of the lesions.

In the present study, the number of lesions was lower in patients who were older at the time they started treatment. The mean age of initiation of treatment in our study was 3 years, so an age of initiation of treatment in children ≤ 3 years appears as one of the most important risk factors for presenting dental abnormalities. These results coincide with those obtained by Kang et al. (2018), and other studies have also concluded that there is a higher prevalence of lesions in patients who began treatment at ages ≤ 5 years (Çetiner et al., 2019; Halperson et al., 2022; Hernandez et al., 2019; Kılınc et al., 2019; Wilberg et al., 2016). In contrast, Proc et al. (2016) found that the

frequency of dental anomalies was not correlated with the age of initiation of treatment. This may be due to the stage of dental development (for example, mixed or permanent dentition) at the time of the clinical examination.

In our sample, patients who started cancer therapy before the age of 3 presented a higher percentage of mild and moderate dental lesions such as taurodontism, developmental defects of enamel, and microdontia, but did not present higher rates of severe lesions such as agenesis and root shortening. This may be because the process of dental development reaches its peak between 3 and 5 years of age, coinciding with the beginning of root formation in teeth that develop early and the calcification of the crown in teeth that develop late (Santos-Pinto et al., 2020). For this reason, treatment in patients < 5 years of age may cause a large number of dental sequelae at both coronal and radicular levels, as we found in our study. In addition, the associations between younger age and mild and moderate lesions and between older age and severe injuries are also borne out by our results, always within the age range ≤ 5 years. In fact, our results coincide with those

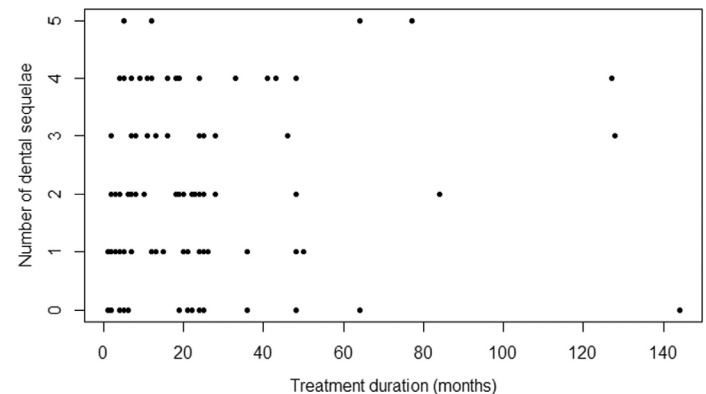
TABLE 4 Table of relative risks according to the type of chemotherapy drug, the type of treatment received, and the age of onset

	Type of dental sequelae	Relative risk (RR)	Confidence interval
<i>Chemotherapeutic agents</i>			
Alkylating agents	<u>Moderate</u>	3.36	(1.18–9.60)
Alkylating agents	<u>Severe</u>	2.29	(1.07–4.91)
Alkylating agents	Microdontia	3.56	(1.25–10.14)
Topoisomerase inhibitors	Root shortening	1.60	(1.07–2.38)
Cytotoxic antibiotics	Agensis	2.08	(1.02–4.26)
<i>Type of treatment</i>			
CT+RT	<u>Severe</u>	1.52	(1.13–2.04)
CT+RT	Agensis	2.30	(1.28–4.14)
CT+RT	Root shortening	1.67	(1.13–2.45)
HSCT	<u>Moderate</u>	1.66	(1.16–2.38)
HSCT	<u>Severe</u>	1.98	(1.62–2.42)
HSCT	Agensis	3.37	(2.00–5.66)
HSCT	Root shortening	2.26	(1.65–3.10)
HSCT	Microdontia	1.72	(1.25–2.36)
<i>Age of onset</i>			
Age of onset ≤ 36	<u>Mild</u>	2.19	(1.27–3.77)
Age of onset ≤ 36	Taurodontism	6.21	(1.51–25.55)
Age of onset ≤ 36	<u>Moderate</u>	3.21	(1.81–5.69)
Age of onset ≤ 36	Microdontia	3.43	(1.95–6.05)

Note: Age of onset: Age at which the risk associated with the sequelae was first noticed, calculated using Youden's index method.

Abbreviations: CT, chemotherapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; RT, radiotherapy.

FIGURE 5 Number of lesions in relation to treatment duration



of the systematic review by Busenhardt et al. (2018), who reported that age did not have a great influence on the presence of root shortening, but found that patients aged 5 years or less presented more agensis, microdontia, and premature apexification than those aged 6 or older. In contrast, Seremidi et al. (2021) associated agensis with an earlier age at onset and taurodontism with a later age.

Proc et al. (2016) and Kılınc et al. (2019) found the most prevalent alteration to be microdontia followed by root changes,

developmental defects of enamel, agensis, and taurodontism. Our results suggest that microdontia is the most frequent alteration because it is influenced not just by the age at the time of cancer treatment but also by the treatment duration. Owosho et al. (2016), and Seremidi et al. (2019) in their systematic review also reported microdontia to be the most frequent alteration. These results coincide with ours, but other studies found that the most common dental sequelae were root changes followed

TABLE 5 Relation between type of chemotherapy drug and number of sequelae and types of lesion

Chemotherapeutic agents	Number of sequelae				Dental sequelae	No sequelae	Sequelae	p-value
	Average	SD	N	p-value				
Alkylating agents	2.15	1.38	91 (83.49%)	.002*	Moderate	40 (44.0%)	51 (56.0%)	.004*
(Not alkylating agents)	1.06	1.30	18 (16.51%)		Microdontia	15 (83.3%)	3 (16.7%)	
						37 (40.7%)	54 (59.3%)	.001*
						15 (83.3%)	3 (16.7%)	
					Severe	33 (36.3%)	58 (63.7%)	.01*
						13 (72.2%)	5 (27.8%)	
					Agensis	62 (68.1%)	29 (31.9%)	.02*
						17 (94.4%)	1 (5.6%)	
					RS	45 (49.5%)	46 (50.5%)	.038*
						14 (77.8%)	4 (22.2%)	
Antimetabolites	1.96	1.34	51 (46.8%)	.96	-	-	-	-
(Not antimetabolites)	1.98	1.50	58 (53.2%)					
Plant alkaloids	2.07	1.44	91 (83.49%)	.14	Severe	35 (38.5%)	56 (61.5%)	.13
(Not plant alkaloids)	1.50	1.25	18 (16.51%)			11 (61.1%)	7 (38.9%)	
					RS	46 (50.5%)	45 (49.5%)	.15
						13 (72.2%)	5 (27.8%)	
Topoisomerase inhibitors	2.19	1.42	42 (38.5%)	.19	RS	17 (40.5%)	25 (59.5%)	.039*
(Not topoisomerase inhibitors)	1.84	1.42	67 (61.5%)			42 (62.7%)	25 (37.3%)	
Cytotoxic antibiotics	2.16	1.40	62 (56.9%)	.10	Severe	22 (35.5%)	40 (64.5%)	.15
(Not cytotoxic antibiotics)	1.72	1.42	47 (43.1%)			24 (51.1%)	23 (48.9%)	
					Agensis	40 (64.5%)	22 (35.5%)	.05
						39 (83.0%)	8 (17.0%)	
Others	2.03	1.35	38 (34.9%)	.66	Moderate	14 (36.8%)	24 (63.2%)	.06
(Not others)	1.94	1.47	71 (65.1%)			41 (57.7%)	30 (42.3%)	
					Microdontia	13 (34.2%)	25 (65.8%)	.063
						39 (54.9%)	32 (45.1%)	
					Severe	20 (52.6%)	18 (47.4%)	.16
						26 (36.6%)	45 (63.4%)	

Abbreviations: RS, root shortening; SD, standard deviation.

*p < .05.

by microdontia (Çetiner et al., 2019; Halperson et al., 2020; Kang et al., 2018; Seremidi et al., 2021). The calcification of the first premolars begins between the ages of 1.5 and 2 years, and that of the second premolars and second molars between 2 and 2.5 years and 2-2.5 and 3 years, respectively. Therefore, these teeth are susceptible to cancer treatment and may be predisposed to the development of agensis or microdontia.

The only dental alteration that showed a significant association with the duration of cancer treatment in our study was microdontia. Nishimura et al. (2013) found no correlation between the duration of chemotherapy and a higher incidence of dental abnormalities. Nonetheless, analyzing the duration of cancer treatment and drug dose, Jodłowska and Postek-Stefańska (2021) did not find a significant relationship with different dental alterations in practically any pharmacological group. The conclusion is that the stage of

development of tooth formation during chemotherapy is the factor with the greatest influence on dental sequelae.

Most childhood cancers are treated with a combination of multiple chemotherapeutic agents, which in our study were classified by their mechanism of action. We found that patients administered alkylating agents such as cyclophosphamide, cisplatin, or carboplatin developed a greater number of dental lesions, the most prevalent of which were agensis, root alterations, and microdontia. This may be because alkylating agents are a group of drugs that act in all the phases of the cell cycle, unlike other chemotherapeutic agents. In our study, alkylating agents, cytotoxic antibiotics, and topoisomerase inhibitors showed a higher relative risk of presenting microdontia, agensis, and root alterations. In fact, their mechanism of action induces apoptosis in primitive mesenchymal cells and preodontoblasts by binding to DNA.

TABLE 6 Relation between type of cancer treatment and number of sequelae and types of lesion

Type of treatment	Number of sequelae			p-value		Dental sequelae	No sequelae	Sequelae	p-value	
	Average	SD	N							
Only QT (QT+another treatment)	1.62	1.08	42 (38.5%)	.02*		Severe	22 (52.4%)	20 (47.6%)	.03*	
	2.34	1.55	67 (61.5%)			Agenesis	35 (83.3%)	7 (16.7%)		.04*
						38 (62.3%)	23 (37.7%)			
						RS	28 (66.7%)	14 (33.3%)		.02*
QT + RT (No QT + RT)	2.52	1.54	33 (30.3%)	.02*		Severe	8 (24.2%)	25 (75.8%)	.02*	
	1.74	1.31	76 (69.7%)			Agenesis	18 (54.5%)	15 (45.5%)		.01*
						61 (80.3%)	15 (19.7%)			
						RS	12 (36.4%)	21 (63.6%)		.02*
HSCT (No HSCT)	3.38	1.15	16 (14.7%)	.00004*		Moderate	4 (25.0%)	12 (75.0%)	.03*	
	1.73	1.33	93 (85.3%)			Microdontia	3 (18.8%)	13 (81.2%)		.01*
						49 (52.7%)	44 (47.3%)			
						Severe	0 (0%)	16 (100%)		.0001*
						46 (49.5%)	47 (50.5%)			
						Agenesis	5 (31.3%)	11 (68.7%)		.0002*
						74 (79.6%)	19 (20.4%)			
						RS	2 (1.83%)	14 (12.84%)		.0003*
			57 (61.3%)	36 (38.7%)						

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplant; RS, root shortening; SD, standard deviation.

* $p < .05$.

Other studies have also found an increased risk of dental alterations in patients administered this type of drug (Çetiner et al., 2019; Hernandez et al., 2019; Seremidi et al., 2021). However, we did not obtain statistically significant results for plant alkaloids such as vincristine and vinblastine, even though they were the second most frequently administered group of chemotherapeutic drugs. In contrast, Seremidi et al. (2021) found an association between plant alkaloids and antimetabolites such as methotrexate and impaired root growth, taurodontism, agenesis, and delayed tooth eruption. In the systematic review by Busenhardt et al. (2018), plant alkaloids were implicated as the cause of microdontia because they may interfere with the secretory function of mature odontoblasts and ameloblasts, altering the formation of collagen fibrils and the secretion of the dentin matrix. According to these authors, enamel hypomineralizations/hypoplasias may be attributed to the use of alkylating agents and plant alkaloids since they may alter the function of ameloblasts, especially their calcium transport mechanism through the microtubules.

All patients in our study received chemotherapy. Those who also underwent radiotherapy presented more severe dental lesions than those who received chemotherapy alone, coinciding with the results of other studies (Kılınc et al., 2019; Seremidi et al., 2021). This may be because radiotherapy may damage the odontoblasts

and ameloblasts in different phases of the cell cycle and, unlike chemotherapy, may also affect the dental cells that do not proliferate. Patients who, in addition to chemotherapy and radiotherapy, also underwent HSCT presented a greater number of agenesis, root changes, and microdontia, perhaps due to the prior chemotherapy and radiotherapy. Our results corroborate those of other studies (Hernandez et al., 2019; Kılınc et al., 2019; Seremidi et al., 2019; Seremidi et al., 2021) but not all, since Proc et al. (2016) found that radiotherapy and HSCT did not influence the type and severity of dental abnormalities.

The minimum dose of radiotherapy that can affect dental development remains uncertain. Goho (1993) reported that a dose as low as 4 Gy may already affect tooth development, while Dury et al. (1984) found that at a dose of 10 Gy ameloblasts may be damaged and that at a dose of 30 Gy tooth development would be arrested. In our study we were unable to demonstrate a significant correlation between the radiotherapy dose and the number or type of dental lesions, in contrast to the studies by Seremidi et al. (2019) and Kang et al. (2018), who found more dental alterations in children < 3 years and at doses ≥ 40 Gy. One of the limitations of our study was that we did not take into account the location of the tumor or whether the radiotherapy was administered in the

head and neck region. The studies by Hoogveen et al. (2020) and Owosho et al. (2016) suggested that these factors may be important, and it may be for this reason that our findings do not establish a significant relationship between radiotherapy and dental anomalies. Furthermore, it is difficult to distinguish between the dental alterations produced by radiotherapy and chemotherapy in patients who received both types of treatment.

Another point to bear in mind is the retrospective and observational design of the study, which increases the risk of bias. There are some other factors that we did not take into account and may be associated with agenesias, microdontias, or DDE such as family genetic alterations, de novo mutations, or other environmental factors. Finally, most of the instruments available for quantifying the results are limited, and there are no indices to assess each defect that would allow us to make direct comparisons between the different studies.

The new classification proposed and the analysis of the dental sequelae centered on permanent dentition are among the most important contributions of the study. The severity of the dental lesions following cancer treatment may be an indicator of short/medium-term prognosis.

A multidisciplinary approach involving oncologists, pediatric dentists, and other health professionals in the management of cancer patients is essential in the care of children before, during, and after cancer treatment. At periodic check-ups, parents, caregivers, or legal guardians should be informed about the possibility of dental sequelae during tooth development. Early diagnosis of these sequelae will allow prompt intervention and the deployment of an individualized preventive treatment plan. We recommend completing dental check-ups with a panoramic radiograph at the age of 9.5–10 years and another at the end of the dental replacement.

5 | CONCLUSIONS

The vast majority of childhood cancer survivors had at least one dental sequela. The greater the combination of cancer therapies, the higher the probability of presenting a large number of moderate and severe dental sequelae. Alkylating agents together with cytotoxic antibiotics and topoisomerase inhibitors have a high relative risk of microdontia, agenesis, and root shortening. Our proposed classification is likely to serve as a useful screening tool for clinicians, assessing dental sequelae and the long-term prognosis of the affected teeth.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Judit Rabassa-Blanco: Conceptualization; formal analysis; investigation; methodology; writing – original draft. **LLuís Brunet-Llobet:** Conceptualization; investigation; methodology; project administration; supervision; writing – review and editing. **Paula Eugenia Marcote-Sinclair:** Investigation; resources. **Sol Balsells-Mejía:** Formal analysis; methodology. **María Genoveva Correa-Llano:** Investigation; resources. **Jaume Miranda-Rius:** Conceptualization; investigation; methodology; project administration; supervision; writing – review and editing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Michael Maudsley, an expert in scientific English, for editing the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the first author and the corresponding author upon reasonable request.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publo/n/10.1111/odi.14317>.

ORCID

Jaume Miranda-Rius  <https://orcid.org/0000-0001-8211-1561>

REFERENCES

- Busenhardt, D. M., Erb, J., Rigakos, G., Eliades, T., & Papageorgiou, S. N. (2018). Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncology*, 83, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.06.001>
- Çetiner, D., Çetiner, S., Uraz, A., Alpaslan, G. H., Alpaslan, C., Toygar Memikoğlu, T. U., & Karadeniz, C. (2019). Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(5), 1891–1899. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4454-0>
- Dury, D. C., Roberts, M. W., Miser, J. S., & Folio, J. (1984). Dental rootagenesis secondary to irradiation therapy in a case of rhabdomyosarcoma of the middle ear. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 57(6), 595–599. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(84\)90278-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(84)90278-0)
- Effinger, K. E., Migliorati, C. A., Hudson, M. M., McMullen, K. P., Kaste, S. C., Ruble, K., Guilcher, G. M., Shah, A. J., & Castellino, S. M. (2014). Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: A Children's oncology group report. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(7), 2009–2019. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2260-x>
- Elzembely, M. M., Dahlberg, A. E., Pinto, N., Leger, K. J., Chow, E. J., Park, J. R., Carpenter, P. A., & Baker, K. S. (2019). Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(1), e27421. <https://doi.org/10.1002/pbc.27421>
- Federación española de padres de niños con cáncer. 2020. *Atención hospitalaria de pacientes con cáncer*. FEPNC magazine. <https://cancerinfantil.org/wp-content/uploads/2022/01/Estudio-Adolescentes-con-cancer.pdf>
- Gandhi, K., Datta, G., Ahuja, S., Saxena, T., & Datta, A. G. (2017). Prevalence of oral complications occurring in a population of pediatric cancer patients receiving chemotherapy. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10(2), 166–171. <https://doi.org/10.5005/ijD-journals-10005-1428>
- Goho, C. (1993). Chemoradiation therapy: Effect on dental development. *Pediatric Dentistry*, 15(1), 6–12.
- Halpern, E., Matalon, V., Goldstein, G., Saieg Spilberg, S., Herzog, K., Fux-Noy, A., Shmueli, A., Ram, D., & Moskovitz, M. (2022, March 16). The prevalence of dental developmental anomalies among

- childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Scientific Reports*, 12(1), 4485. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08266-1>
- Halperson, E., Matalon, V., Goldstein, G., Sayag, S., & Herzog, K. (2020, June 01). Long term oral and dental effects in adolescents who were treated for cancer in childhood. *Authorea*, 6, 1–10. <https://doi.org/10.22541/au.159103619.94137268>
- Hernandez, M., Pochon, C., Chastagner, P., & Droz, D. (2019). Long-term adverse effects of acute myeloid leukemia treatment on odontogenesis in a child. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 12(3), 243–246. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1614>
- Hölttä, P., Alaluusua, S., Saarinen-Pihkala, U. M., Wolf, J., Nyström, M., & Hovi, L. (2002). Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation*, 29(2), 121–127. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703330>
- Hoogeveen, R. C., Hol, M., Pieters, B. R., Balgobind, B. V., Berkhout, E., Schoot, R. A., Smeele, L. E., Merks, H., & Becking, E. (2020). An overview of radiological manifestations of acquired dental developmental disturbances in paediatric head and neck cancer survivors. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 49(3), 20190275. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190275>
- Hsieh, S. G., Hibbert, S., Shaw, P., Ahern, V., & Arora, M. (2011). Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer*, 117(10), 2219–2227. <https://doi.org/10.1002/cncr.25704>
- Jodłowska, A., & Postek-Stefańska, L. (2021). Tooth development in the light of chemotherapy-induced agenesis in cancer survivors. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 74(1), 28–33. <https://doi.org/10.5114/jos.2021.104695>
- Johnston, W. T., Erdmann, F., Newton, R., Steljarova-Foucher, E., Schüz, J., & Roman, E. (2021). Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiology*, 71(Pt B), 101662. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101662>
- Kang, C. M., Hahn, S. M., Kim, H. S., Lyu, C. J., Lee, J. H., Lee, J., & Han, J. W. (2018). Clinical risk factors influencing dental developmental disturbances in childhood cancer survivors. *Cancer Research and Treatment*, 50(3), 926–935. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.296>
- Kılınc, G., Bulut, G., Ertuğrul, F., Ören, H., Demirağ, B., Demiral, A., Aksoylar, S., Kamer, E. S., Ellidokuz, H., & Olgun, N. (2019). Long-term dental anomalies after pediatric cancer treatment in children. *Turkish Journal of Haematology: Official Journal of Turkish Society of Haematology*, 36(3), 155–161. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0248>
- Maciel, J. C., de Castro, C. G., Jr, Brunetto, A. L., Di Leone, L. P., & da Silveira, H. E. (2009). Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(3), 361–365. <https://doi.org/10.1002/xbc.22108>
- Mitomi, T., Kawano, Y., & Kinoshita-Kawano, S. (2014). Effect of the antineoplastic agent busulfan on rat molar root development. *Archives of Oral Biology*, 59(1), 47–59. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.09.009>
- Nemeth, O., Hermann, P., Kivovics, P., & Garami, M. (2013). Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatric Hematology and Oncology*, 30(3), 208–215. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.763391>
- Nishimura, S., Inada, H., Sawa, Y., & Ishikawa, H. (2013). Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *European Journal of Cancer Care*, 22(3), 353–360. <https://doi.org/10.1111/ecc.12038>
- Owosho, A. A., Brady, P., Wolden, S. L., Wexler, L. H., Antonescu, C. R., Hury, J. M., & Estiló, C. L. (2016). Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatric Hematology and Oncology*, 33(6), 383–392. <https://doi.org/10.1080/08880018.2016.1219797>
- Proc, P., Szczepańska, J., Skiba, A., Zubowska, M., Fendler, W., & Młynarski, W. (2016). Dental anomalies as late adverse effect among young children treated for cancer. *Cancer Research and Treatment*, 48(2), 658–667. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.193>
- Santos-Pinto, L., Fragelli, C., Imparato, J. C. (2020). Fundamentos biológicos dos defeitos de desenvolvimento do esmalte e o diagnóstico diferencial. In C. Fragelli, J. C. Imparato, & L. Santos-Pinto (Eds.), *HMI. Hipomineralização de Molares e Incisivos* (1ra ed., pp. 47). Quintessence Napoleão.
- Seremidi, K., Kavvadia, K., Kattamis, A., & Polychronopoulou, A. (2021). Dental late effects of antineoplastic treatment on childhood cancer survivors: Radiographic findings. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 31(6), 742–751. <https://doi.org/10.1111/ipd.12792>
- Seremidi, K., Kloukos, D., Polychronopoulou, A., Kattamis, A., & Kavvadia, K. (2019). Late effects of chemo and radiation treatment on dental structures of childhood cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 41(9), 3422–3433. <https://doi.org/10.1002/hed.25840>
- Sonis, A. L., Tarbell, N., Valachovic, R. W., Gelber, R., Schwenn, M., & Sallan, S. (1990). Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer*, 66(12), 2645–2652. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901215\)66:12<2645:aid-cncr2820661230>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2645:aid-cncr2820661230>3.0.co;2-s)
- Wilberg, P., Kanellopoulos, A., Ruud, E., Hjernstad, M. J., Fosså, S. D., & Herlofson, B. B. (2016). Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7–40 years after diagnosis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(4), 1497–1506. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2940-1>

How to cite this article: Rabassa-Blanco, J., Brunet-Llobet, L., Marcote-Sinclair, P., Balsells-Mejía, S., Correa-Llano, M. G., & Miranda-Rius, J. (2022). Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood. *Oral Diseases*, 00, 1–11. <https://doi.org/10.1111/odi.14317>

BIBLIOGRAFIA

11. BIBLIOGRAFIA

1. Federación española de padres de niños con cáncer. 2020 . Atención hospitalaria de pacientes con cáncer. Revista FEPNC. Disponible a <https://cancerinfantil.org/wp-content/uploads/2022/01/Estudio-Adolescentes-con-cancer.pdf>
2. Johnston WT, Erdmann F, Newton R, Steliarova-Foucher E, Schüz J, Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol.* 2021;71(Pt B):101662. doi: 10.1016/j.canep.2019.101662
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2021. El cáncer infantil. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-inchildren>
4. Hernandez M, Pochon C, Chastagner P, Droz D. Long-term Adverse Effects of Acute Myeloid Leukemia Treatment on Odontogenesis in a Child. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;12(3):243-246. doi:10.5005/jp-journals-10005-1614
5. Halperson, E., Matalon, V., Goldstein, G., Sayag, S., Herzog, K., Moskovitz M. Long term oral and dental effects in adolescents who were treated for cancer in childhood. *Authorea.* 2020;6(1), 1–10. <https://doi.org/10.22541/au.159103619.94137268>
6. Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermsstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1497-1506. doi:10.1007/s00520-015-2940
7. Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, et al. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Support Care Cancer.* 2019;27(5):1891-1899. doi:10.1007/s00520-018-4454-0

8. Kılınç G, Bulut G, Ertuğrul F, et al. Long-term Dental Anomalies after Pediatric Cancer Treatment in Children. *Turk J Haematol.* 2019;36(3):155-161. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0248
9. Kang CM, Hahn SM, Kim HS, et al. Clinical Risk Factors Influencing Dental Developmental Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat.* 2018;50(3):926-935. doi:10.4143/crt.2017.296
10. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, et al. Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016;33(6):383-392. doi:10.1080/08880018.2016.1219797
11. Proc P, Szczepańska J, Skiba A, Zubowska M, Fendler W, Młynarski W. Dental Anomalies as Late Adverse Effect among Young Children Treated for Cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48(2):658-667. doi:10.4143/crt.2015.193
12. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(3):208-215. doi:10.3109/08880018.2013.763391.1
13. Jodłowska, A., Postek-Stefańska, L. Tooth development in the light of chemotherapy-induced agenesis in cancer survivors. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.* 2021; 74(1), 28–33. doi.org/10.5114/jos.2021.104695
14. Hoogeveen RC, Hol MLE, Pieters BR, et al. An overview of radiological manifestations of acquired dental developmental disturbances in paediatric head and neck cancer survivors. *Dentomaxillofac Radiol.* 2020;49(3):20190275. doi:10.1259/dmfr.20190275
15. National Institutes of Health (NIH). Curriculum Supplement Series. 2007. Understanding cancer. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>.
16. Cancer.net. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2005-2021. Disponible a: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics>

17. Pardee, A.B. and Reddy, G.P. (1986). Cancer: Fundamental Ideas. In: *Carolina biological readers* (ed. J.J. Head), 32. Burlington, North Carolina: Carolina Biological Supply Company.
18. Reddy GP. Cell cycle: regulatory events in G1-->S transition of mammalian cells. *J Cell Biochem.* 1994;54(4):379-386. doi:10.1002/jcb.240540404
19. Reddy, G.P., Cifuentes, E., Bai, U. et al. (2004). Onset of DNA synthesis and S phase. In: *Cell Cycle and Growth Control: Biological Regulation and Cancer* (ed. G.S. Stein and A.B. Pardee), 149–200. Wiley.
20. Appert-Collin A, Hubert P, Crémel G, Bennasroune A. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. *Front Pharmacol.* 2015;6:283. Published 2015 Nov 24. doi:10.3389/fphar.2015.00283
21. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res.* 2014;79:34-74. doi:10.1016/j.phrs.2013.11.002
22. Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK pathway. *J Thorac Oncol.* 2006;1(1):7-9.
23. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149(2):274-293. doi:10.1016/j.cell.2012.03.017
24. Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Front Oncol.* 2014;4:64. Published 2014 Apr 14. doi:10.3389/fonc.2014.00064
25. Binder MJ, McCoombe S, Williams ED, McCulloch DR, Ward AC. The extracellular matrix in cancer progression: Role of hyalectan proteoglycans and ADAMTS enzymes. *Cancer Lett.* 2017;385:55-64. doi:10.1016/j.canlet.2016.11.001
26. Zhao M, Mishra L, Deng CX. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer. *Int J Biol Sci.* 2018;14(2):111-123. Published 2018 Jan 12. doi:10.7150/ijbs.23230
27. Seluanov A, Hine C, Azpurua J, et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. *Proc*

- Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(46):19352-19357. doi:10.1073/pnas.0905252106
28. Kim Sh SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene.* 2002;21(4):503-511. doi:10.1038/sj.onc.1205077
 29. Heldin CH, Landström M, Moustakas A. Mechanism of TGF- β signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21(2):166-176. doi:10.1016/j.ceb.2009.01.021
 30. Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell.* 2002;2(2):103-112. doi:10.1016/s1535-6108(02)00102-2
 31. Lee C, Cho Y. Interactions of SV40 large T antigen and other viral proteins with retinoblastoma tumour suppressor. *Rev Med Virol.* 2002;12(2):81-92. doi:10.1002/rmv.340
 32. Amati B, Land H. Myc-Max-Mad: a transcription factor network controlling cell cycle progression, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev.* 1994;4(1):102-108. doi:10.1016/0959-437x(94)90098-1
 33. Zhou ZQ, Hurlin PJ. The interplay between Mad and Myc in proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol.* 2001;11(11):S10-S14. doi:10.1016/s0962-8924(01)02121-3
 34. Kalkat M, De Melo J, Hickman KA, et al. MYC Deregulation in Primary Human Cancers. *Genes (Basel).* 2017;8(6):151. Published 2017 May 25. doi:10.3390/genes8060151
 35. Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(7):501-507. doi:10.1038/nrc2663
 36. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26(4):239-257. doi:10.1038/bjc.1972.33
 37. Barinaga M. Is apoptosis key in Alzheimer's disease?. *Science.* 1998;281(5381):1303-1304. doi:10.1126/science.281.5381.1303
 38. Julien O, Wells JA. Caspases and their substrates. *Cell Death Differ.* 2017;24(8):1380-1389. doi:10.1038/cdd.2017.44

39. Salvesen GS, Dixit VM. Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell*. 1997;91(4):443-446. doi:10.1016/s0092-8674(00)80430-4
40. Walczak H, Krammer PH. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis systems. *Exp Cell Res*. 2000;256(1):58-66. doi:10.1006/excr.2000.4840
41. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000;407(6805):770-776. doi:10.1038/35037710
42. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene*. 2002;21(4):503-511. doi:10.1038/sj.onc.1205077
43. Rodier F, Kim SH, Nijjar T, Yaswen P, Campisi J. Cancer and aging: the importance of telomeres in genome maintenance. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):977-990. doi:10.1016/j.biocel.2004.10.012
44. Sharpless NE, DePinho RA. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest*. 2004;113(2):160-168. doi:10.1172/JCI20761
45. Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(6):349-353. doi:10.1016/j.semcancer.2011.10.001
46. De Vitis M, Berardinelli F, Sgura A. Telomere Length Maintenance in Cancer: At the Crossroad between Telomerase and Alternative Lengthening of Telomeres (ALT). *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):606. Published 2018 Feb 18. doi:10.3390/ijms19020606
47. Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction?. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S762-S773. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.567
48. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-1186. doi:10.1056/NEJM197111182852108
49. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(3):213-219. doi:10.2147/vhrm.2006.2.3.213

50. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(8):457-474. doi:10.1038/nrc.2017.51
51. Ribatti D, Crivellato E. "Sprouting angiogenesis", a reappraisal. *Dev Biol*. 2012;372(2):157-165. doi:10.1016/j.ydbio.2012.09.018
52. Darland DC, D'Amore PA. Blood vessel maturation: vascular development comes of age. *J Clin Invest*. 1999;103(2):157-158. doi:10.1172/JCI6127
53. Naldini A, Leali D, Pucci A, et al. Cutting edge: IL-1beta mediates the proangiogenic activity of osteopontin-activated human monocytes. *J Immunol*. 2006;177(7):4267-4270. doi:10.4049/jimmunol.177.7.4267
54. Mikroulis D, Papanas N, Maltezos E, Bougioukas G. Angiogenic growth factors in the treatment of peripheral arterial disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(3):195-209. doi:10.2174/157016107781024136
55. Hoffmann S, Gläser S, Wunderlich A, et al. Targeting the EGF/VEGF-Rsystem by tyrosine-kinase inhibitors--a novel antiproliferative/antiangiogenic strategy in thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(6):589-596. doi:10.1007/s00423-006-0104-y
56. Magnusson PU, Looman C, Ahgren A, Wu Y, Claesson-Welsh L, Heuchel RL. Platelet-derived growth factor receptor-beta constitutive activity promotes angiogenesis in vivo and in vitro [published correction appears in *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Feb;28(2):e11]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(10):2142-2149. doi:10.1161/01.ATV.0000282198.60701.94
57. Tomao F, Papa A, Rossi L, et al. Angiogenesis and antiangiogenic agents in cervical cancer. *Onco Targets Ther*. 2014;7:2237-2248. Published 2014 Dec 3. doi:10.2147/OTT.S68286
58. Pastan I, Hassan R, Fitzgerald DJ, Kreitman RJ. Immunotoxin therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):559-565. doi:10.1038/nrc1891
59. Pulido R. PTEN Inhibition in Human Disease Therapy. *Molecules*. 2018;23(2):285. Published 2018 Jan 30. doi:10.3390/molecules23020285

60. Wise HM, Hermida MA, Leslie NR. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(3):197-210. doi:10.1042/CS20160026
61. Lim HJ, Crowe P, Yang JL. Current clinical regulation of PI3K/PTEN/Akt/mTOR signalling in treatment of human cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(4):671-689. doi:10.1007/s00432-014-1803-3
62. Wong SY, Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide?. *Cell Cycle*. 2006;5(8):812-817. doi:10.4161/cc.5.8.2646
63. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
64. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution [published correction appears in *Cancer Cell*. 2015 Jul 13;28(1):141]. *Cancer Cell*. 2015;27(1):15-26. doi:10.1016/j.ccell.2014.12.001
65. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1055-1068. doi:10.1016/j.bpg.2014.09.007
66. Merino D, Malkin D. p53 and hereditary cancer. *Subcell Biochem*. 2014;85:1-16. doi:10.1007/978-94-017-9211-0_1
67. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014;505(7484):495-501. doi:10.1038/nature12912
68. Serrano M, Blasco MA. Cancer and ageing: convergent and divergent mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):715-722. doi:10.1038/nrm2242
69. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med*. 2014;46(3 Suppl 1):S7-S15. doi:10.1016/j.amepre.2013.10.029
70. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin?. *Cancer Cell*. 2012;22(1):9-20. doi:10.1016/j.ccr.2012.06.008

71. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):425-430. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0149
72. Yu Y, Champer J, Beynet D, Kim J, Friedman AJ. The role of the cutaneous microbiome in skin cancer: lessons learned from the gut. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(5):461-465.
73. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2015;6:6342. Published 2015 Apr 28. doi:10.1038/ncomms7342
74. Vlashi E, Pajonk F. Cancer stem cells, cancer cell plasticity and radiation therapy. *Semin Cancer Biol.* 2015;31:28-35. doi:10.1016/j.semcancer.2014.07.001
75. Kang Y, Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell.* 2013;23(5):573-581. doi:10.1016/j.ccr.2013.04.017
76. Gary S. Stein, Kimberly P. Luebbbers. *Cancer Prevention, early detection, treatment, and recovery.* 2a ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2019. p. 89-170.
77. Taylor, C.R. and Shi, S. R. Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theragnostic and Genomic Applications.* 4a ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014. p. 1-38.
78. National Human Genome Research Institut. 2022. Disponible a: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Hibridacion-in-situ>
79. McPherson, M.J. and MØller, S.G. *Understanding PCR. PCR (The Basics),* 2a ed. Nueva York: Taylor & Francis Group; 2006. p.9-22.
80. Genomics. Disponible a: <https://www.genomics.com/serveis/sequenciacio-ngs-cat/>
81. Link W. *Principles of cancer treatment and anticancer drug development.* 1a ed. Madrid: Springer; 2019. p. 7-70.
82. Bolus NE. Basic Review of Radiation Biology and Terminology. *J Nucl Med Technol.* 2017;45(4):259-264. doi:10.2967/jnmt.117.195230

83. Georg D, Thwaites D. Medical physics in radiation Oncology: New challenges, needs and roles. *Radiother Oncol.* 2017;125(3):375-378. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.035
84. Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(5):351-360. doi:10.1038/nrc2603
85. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):718-726. doi:10.1016/S1470-2045(09)70082-8
86. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulas V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol.* 2009;2009:327945. doi:10.1155/2009/327945
87. Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(4):928-942. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.03.005
88. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):702-713. doi:10.1038/nrc1950
89. Robertson CA, Evans DH, Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *J Photochem Photobiol B.* 2009;96(1):1-8. doi:10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001
90. Chatterjee DK, Diagaradjane P, Krishnan S. Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy. *Ther Deliv.* 2011;2(8):1001-1014. doi:10.4155/tde.11.72
91. DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-8653. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6611
92. Shewach DS, Kuchta RD. Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chem Rev.* 2009;109(7):2859-2861. doi:10.1021/cr900208x
93. Matson DR, Stukenberg PT. Spindle poisons and cell fate: a tale of two pathways. *Mol Interv.* 2011;11(2):141-150. doi:10.1124/mi.11.2.12
94. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10):789-802. doi:10.1038/nrc1977

95. Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):65-72. doi:10.1038/nrc1529
96. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004;432(7015):294-297. doi:10.1038/nature03095
97. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):278-287. Published 2012 Mar 22. doi:10.1038/nrc3236
98. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2020. Hormonoterapia o tratamiento hormonal. Disponible a: <https://seom.org/163-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/hormonoterapia>.
99. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137-1146. doi:10.1172/JCI31405
100. Sawyer M, Antoniou G, Toogood I, Rice M. Childhood cancer: a two-year prospective study of the psychological adjustment of children and parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(12):1736-1743. doi:10.1097/00004583-199712000-00022
101. Papaioannou NE, Beniata OV, Vitsos P, Tsitsilonis O, Samara P. Harnessing the immune system to improve cancer therapy. *Ann Transl Med*. 2016;4(14):261. doi:10.21037/atm.2016.04.01
102. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74. doi:10.1126/science.aaa4971
103. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):299-308. doi:10.1038/nrc2355
104. Palucka K, Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):265-277. Published 2012 Mar 22. doi:10.1038/nrc3258
105. Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(8):525-541. doi:10.1038/nrc3565

106. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell*. 2015;161(2):205-214. doi:10.1016/j.cell.2015.03.030
107. Chiocca EA. Oncolytic viruses. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(12):938-950. doi:10.1038/nrc948
108. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2780-2788. doi:10.1200/JCO.2014.58.3377
109. Associació Espanyola contra el càncer (AECC). 2019. Qué es la tecnología CRISPR y cómo está ayudando en la lucha contra el cáncer? Disponible en: <https://blog.aecc.es/tecnologia-crispr-cancer/>
110. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas. *Rev Hematol Mex*. 2013;14(1):1-2.
111. American Cancer Society. 2021. Disponible a: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/comocomprendersudiagnostico/estadificaciondel-cancer.html>
112. Instituto nacional del cáncer. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. Disponible a: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer>
113. Gupta S, Aitken JF, Bartels U, et al. Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):e163-e172. doi:10.1016/S1470-2045(15)00539-2
114. Registro español de tumores infantiles reti-sehop. Estadificación del cáncer infantil para registros de base poblacional Traducción realizada por el Grupo de trabajo del RETI en la SEHOP de “Childhood cancer staging for population registries. Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines” . Disponible a: DOI de la traducción al español: 10.7203/72724
115. Neurowikia. Tumores embrionarios. Disponible a: <http://www.neurowikia.es/content/tumores-embrionarios>

116. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Disponible a: <https://www.uv.es/rnti/informes.html>
117. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):2009-2019. doi:10.1007/s00520-014-2260-x
118. Busenhart DM, Erb J, Rigakos G, Eliades T, Papageorgiou SN. Adverse effects of chemotherapy on the teeth and surrounding tissues of children with cancer: A systematic review with meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018;83:64-72. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.06.001
119. Van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, McNeal s, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer*. 2009;17(9):1169-1175. doi:10.1007/s00520-008-0567-1
120. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):407-416. doi:10.1002/pbc.24842
121. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nyström M, Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(2):121-127. doi:10.1038/sj.bmt.1703330
122. Carrillo CM, Corrêa FN, Lopes NN, Fava M, Odone Filho V. Dental anomalies in children submitted to antineoplastic therapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(6):433-437. doi:10.6061/clinics/2014(06)11
123. Seremidi K, Kloukos D, Polychronopoulou A, Kattamis A, Kavvadia K. Late effects of chemo and radiation treatment on dental structures of childhood cancer survivors. A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(9):3422-3433. doi:10.1002/hed.25840

124. Mc Donald RE, Avery DR. Development and Morphology of the primary teeth. A: McDonald, Avery, Dean Dentistry for the child and adolescent. 8ª ed. St Louis, Mo. Mosby;2004: 50-3.
125. Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. A: Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 7ª ed. St.Louis, Missouri: Mosby; 2007.p. 79-111.
126. Davis WL. Histología y Embriología Bucal. 1ª ed. México (DF):Interamericana- McGraw-Hill; 1988.
127. Orban BJ, Sicher H. Desarrollo y crecimiento de los dientes. En: Histología y embriología bucales 11ª ed. México: Editorial La Prensa Médica Mexicana; 1969. p. 18-38.
128. Ten Cate A.R. Desarrollo del diente y de sus tejidos de sostén. En: Histología oral,desarrollo, estructura y función. 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 1986. p 80- 107.
129. Boj JR, Catalá M, Mendoza A, Planells P, Cortés O. *Odontopediatría. Bebés, Niños y adolescentes*. 1a ed. México: Odontologia Books; 2019. p. 57-61.
130. Anastasi G, Venza M, Cutroneo G, Valenti A, Santoro G, Trimarchi F. Ameloblast morphogenesis during amelogenesis. S.E.M. study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2000;42(1):11-22.
131. Nowak AJ. The Dynamics of change. En: Casamassimo PS, Fields HW, Mctigue DJ, Nowak AJ: Pediatric Dentistry. Infance through adolescence. 5ª ed. St. Louis, Mo. Elsevier Saunders; 2013. p. 167.
132. Santos-Pinto L, Fragelli C, Imparato JC. Fundamentos biológicos dos defeitos de desenvolvimento do esmalte e o diagnostico diferencial. En: Napoleão. HMI. Hipomineralização de Molares e Incisivos. 1 ed. Nova Odessa-SP/Brasil: Quintessence; 2020. p. 47.
133. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157
134. Gandhi K, Datta G, Ahuja S, Saxena T, G Datta A. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients

- receiving Chemotherapy. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017;10(2):166-171. doi:10.5005/iD-iournals-10005-1428
135. Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013;22(3):353-360. doi:10.1111/ecc.12038
136. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer.* 1990;66(12):2645-2652. doi:10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2645:aid-cnrcr2820661230>3.0.co;2-s
137. Seremidi K, Kavvadia K, Kattamis A, Polychronopoulou A. Dental late effects of antineoplastic treatment on childhood cancer survivors: Radiographic findings. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(6):742-751. doi:10.1111/ipd.12792
138. Elzembely MM, Dahlberg AE, Pinto N, Leger KJ, Chow EJ, Park JR, et al. Late effects in highrisk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(1): e27421. doi:10.1002/pbc.27421
139. Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent.* 1993;15(1):6-12.
140. Dury DC, Roberts MW, Miser JS, Folio J. Dental root agenesis secondary to irradiation therapy in a case of rhabdomyosarcoma of the middle ear. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;57(6):595-599. doi:10.1016/0030-4220(84)90278-0
141. Rabassa-Blanco J, Brunet-Llobet L, Marcote-Sinclair P, Balsells-Mejía S, Correa-Llano MG, Miranda-Rius J. Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood [published online ahead of print, 2022 Jul 16]. *Oral Dis.* 2022;10.1111/odi.14317. doi:10.1111/odi.14317

SJD **Sant Joan de Déu**
Barcelona · Hospital



UNIVERSITAT ^{DE}
BARCELONA