

## Ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en lesiones epiteliales orales premalignas

### *Cyclooxygenase-2 (COX-2) and epidermal growth factor (EGF) in oral premalignant epithelial lesions*

Los carcinomas escamosos de la cavidad oral continúan siendo un grupo de enfermedades que muestran una importante incidencia y con un elevado porcentaje de mortalidad. Estos hechos resultan un tanto paradójicos, ya que la mayoría de los tumores intraorales se ven precedidos por cambios en las características de la mucosa fácilmente detectables, particularmente lesiones tipo leucoplasia o eritroplasia. A día de hoy, a pesar de la vasta literatura disponible al respecto, no podemos definir marcadores de riesgo fiables en la valoración de estas lesiones putativamente pre-malignas.

Los autores proponen en este artículo una extensa revisión bibliográfica centrada en 2 biomarcadores de especial actualidad en el tratamiento del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Lamentablemente el tema sugerido no muestra el aval que supondría la presentación de un estudio experimental relacionado con estos marcadores. Sin embargo, los datos bibliográficos presentados pueden plantearnos 2 importantes interrogantes de índole muy diferente: 1) ¿Qué importancia pronóstica puede tener la presencia o el incremento de expresión de estos biomarcadores? 2) El descubrimiento de fármacos que bloqueen dichas sustancias o sus receptores a nivel celular ¿puede tener alguna utilidad terapéutica? A este respecto, la bibliografía muestra datos notablemente diferentes en el caso de COX-2 y EGFR.

En el momento actual, pocas dudas se pueden plantear acerca de la sobre-expresión de COX-2 en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello así como en el caso de lesiones premalignas, importantes investigaciones avalan este hallazgo.<sup>1,2</sup> Más dudas pueden plantearse acerca de su verdadera utilidad terapéutica. Hay evidencias en estudios in vitro y modelos animales que sugieren que la inhibición de COX-2 puede suprimir la carcinogénesis al afectar ciertas vías de la misma, promoviendo apoptosis (muerte celular programada) e inhibiendo angiogénesis.<sup>3</sup> El autor noruego Jon Sudbo publicó durante el año 2005 en la revista Lancet un llamativo estudio fundamentado en una cohorte de 9421 individuos con el propósito de mostrar que el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (inhibidores de la COX-2) producía a largo plazo una disminución en la incidencia de cáncer oral.<sup>4</sup> Dicho estudio se demostró como uno de los mayores fraudes de los últimos años, levantando una agria polémica en la comunidad científica acerca de la verdadera fiabilidad de muchos trabajos incluso publicados dentro de revistas con alto prestigio internacional. Adicionalmente, ciertas publicaciones han sugerido la utilidad de ciertas terapias que podríamos considerar como "extravagantes" fundamentadas en la utilización de inhibidores de COX-2; por ejemplo, Sood y cols.<sup>5</sup> han sugerido la utilidad de los anti-inflamatorios no esteroideos tópicos

*Squamous-cell carcinomas of the oral cavity are a group of diseases that still have a considerable incidence and high mortality rate. This is somewhat paradoxical because most intraoral tumors are preceded by easily detectable changes in the characteristics of the mucosa, particularly lesions of the leukoplakia or erythroplakia type. At present, despite the vast amount literature available on the topic, we cannot define reliable risk markers for the assessment of these putatively premalignant lesions.*

*The authors of this article have extensively reviewed the literature centering on two biomarkers of special relevance at present in the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. Lamentably, they do not discuss how an experimental study of these markers would help to clarify this issue. However, the bibliographic information addressed here raises two important questions of very different nature: 1) What is the prognostic importance of the presence or increase in the expression of these biomarkers? 2) Does the discovery of drugs that block these substances or their receptors at the cellular level have any therapeutic utility? With regard to these two questions, the literature reveals notable discrepancies in the case of COX-2 and EGFR.*

*Few doubts persist about the occurrence of COX-2 over-expression in squamous-cell carcinoma of the head and neck and in premalignant lesions. Important investigations support this finding.<sup>1,2</sup> More doubts exist regarding their true therapeutic utility. Evidence from studies in vitro and in animal models suggests that COX-2 inhibition can suppress carcinogenesis by acting on certain pathways of COX-2 inhibition, promoting apoptosis (programmed cell death), and inhibiting angiogenesis.<sup>3</sup> The Norwegian author Jon Sudbo published a noteworthy study in 2005 in Lancet. This study of a cohort of 9421 subjects was undertaken for the purpose of showing that the use of nonsteroid anti-inflammatory agents (COX-2 inhibitors) produces a long-term reduction in the incidence of oral cancer.<sup>4</sup> Unfortunately, the study was shown to be one of the foremost scientific frauds in recent years, arousing bitter controversy in the scientific community about the true reliability of many studies, including those published in journals of international prestige. In addition, certain publications have suggested the utility of certain therapies based on the use of COX-2 inhibitors that we might consider "outlandish". For example, Sood et al.<sup>5</sup> have suggested that topical nonsteroid anti-inflammatory use could*

para la prevención del cáncer oral. La polémica surgida en torno a los medicamentos inhibidores de la COX-2 tiene como resultado la escasa probabilidad de plantear actualmente un estudio serio, prospectivo y utilizando grupo control como resultaría deseable para validar la verdadera utilidad clínica de estas terapias.

Esta probabilidad puede resultar más factible para el caso de los inhibidores del EGFR. La amplificación de este factor ha sido observada en numerosas publicaciones focalizadas tanto en carcinoma epidermoide oral como en lesiones premalignas.<sup>6,7</sup> La sobre-expresión de estos factores se ha apreciado con una frecuencia del 80-100% de las lesiones premalignas y malignas, asociándose por lo general a un peor pronóstico en cuanto a evolución de la enfermedad.<sup>8</sup> ZD1839 (Iressa®, o gefitinib) y OSI-774 (Tarceva®, o erlotinib) son inhibidores de tirosin-quinasa que han demostrado una prometedora actividad antitumoral. Se han planteado estudios fase II de ambos compuestos en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante observándose tasas de respuesta en torno al 10% de los casos.<sup>9,10</sup>

La utilidad del gefitinib ha sido demostrada en líneas celulares de cáncer oral,<sup>11</sup> pero los resultados obtenidos en su aplicación clínica pueden considerarse contradictorios.<sup>9,12</sup> La activación de EGFR estimula ciertas vías de señalización trascendentes en el desarrollo de tumores, su progresión y, de manera especialmente importante, influyendo en la resistencia a la radiación. Estudios preclínicos han demostrado la utilidad de combinar medicamentos que bloqueen EGFR con citotóxicos convencionales y radioterapia,<sup>13</sup> disminuyendo además los efectos secundarios correspondientes a regímenes convencionales de quimioterapia. Dichos estudios se han visto seguidos de ciertos estudios clínicos acerca de la importancia que puede tener la expresión de EGFR en tumores orales tratados mediante cirugía y radioterapia complementaria.<sup>14</sup> Un reciente ensayo clínico multicéntrico randomizado (el primer estudio en fase III) focalizado en la terapia con cetuximab (Erbix®, inhibidor de EGFR) ha mostrado la utilidad de este medicamento en combinación con cisplatino y 5-FU además de radioterapia co-adyuvante como tratamiento del carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello.<sup>15</sup> Los resultados de este estudio han levantado notable expectación ya que serán presentados en el próximo Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (Chicago, Junio-2007); esperemos que dicha presentación nos aclare algo acerca de la verdadera utilidad de estas terapias novedosas que podrían resultar un complemento apropiado para nuestra actividad como cirujanos oncológicos.

**Mario Fernando Muñoz Guerra**

*Servicio Cirugía Oral y Maxilofacial*

*Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España*

## Bibliografía

1. Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, y cols. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59:991-4.
2. Wang Z. The role of COX-2 in oral cancer development, and chemoprevention/treatment of oral cancer by selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005;11:1771-7.

*help to prevent oral cancer. The controversy that has developed around COX-2 inhibitor medications has made it unlikely that a serious prospective study using a control group can be conducted, as would be desirable to validate the true clinical utility of these therapies.*

*Such a study would be more feasible in the case of EGFR inhibitors. Amplification of interest in this factor has been observed in numerous publications focusing on oral squamous-cell carcinoma and premalignant lesions.<sup>6,7</sup> Overexpression of these factors has been observed with a frequency of 80-100% in premalignant lesions, generally associated to a less favorable prognosis for disease outcome.<sup>8</sup> ZD1839 (Iressa®, or gefitinib) and OSI-774 (Tarceva®, or erlotinib) are tyrosine kinase inhibitors that have shown promising antitumoral activity. Phase II studies of both compounds conducted in patients with recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck have yielded response rates of about 10% of cases.<sup>9,10</sup>*

*The utility of gefitinib has been demonstrated in oral cancer cell lines,<sup>11</sup> but the results obtained in clinical applications are inconclusive.<sup>9,12</sup> EGFR activation stimulates certain transcendent signaling pathways in tumor development and progression and influences the resistance to irradiation in an especially important way. Preclinical studies have demonstrated the utility of combining medications that block EGFR with conventional cytotoxics and radiotherapy,<sup>13</sup> which also reduces the side effects of conventional chemotherapy regimens. These studies have been followed by clinical studies to assess the importance of EGFR expression in oral tumors treated by surgery and adjuvant irradiation.<sup>14</sup> A recent randomized multicenter clinical trial (the first phase III study) focusing on therapy with cetuximab (Erbix®, an EGFR inhibitor) has shown the usefulness of this medication in combination with cisplatin and 5-FU, together with coadjuvant irradiation, as treatment for locally advanced carcinoma of the head and neck.<sup>15</sup> The results of this study notably raised expectations on the eve of their presentation to the Congress of the American Society of Clinical Oncology (Chicago, June-2007). This presentation was expected to clarify the true utility of these novel therapies, which may become an interesting adjuvant for oncologic surgery.*

3. Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2003;39:537-46.
4. Sudbo J, Lee JJ, Lippman SM, Mork J, Sagen S, Flatner N, y cols. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet* 2005;366:1359-66.
5. Sood S, Shiff SJ, Yang CS, Chen X. Selection of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs for oral cancer chemoprevention. *Oral Oncol* 2005;41: 562-7.
6. Ishitoya J, Toriyama M, Oguchi N, Kitamura K, Ohshima M, Asano K, y cols. Gene amplification and overexpression of EGF receptor in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1989;59:559-62.
7. Nagatsuka H, Ishiwari Y, Tsujigiwa H, Nakano K, Nagai N. Quantitation of epidermal growth factor receptor gene amplification by competitive polymerase chain reaction in premalignant and malignant oral epithelial lesions. *Oral Oncol* 2001;37:599-604.
8. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, y cols. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 824-32.
9. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, Recant W, Stenson K, Huo D, y cols. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003;21:1980-7.
10. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22:77-85.
11. Shintani S, Li C, Mihara M, Yano J, Terakado N, Nakashiro K, y cols. Gefitinib ('Iressa', ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in oral squamous cell carcinoma cell lines. *Oral Oncol* 2004;40:43-51.
12. Shintani S, Li C, Mihara M, Nakashiro K, Hamakawa H. Gefitinib ('Iressa'), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, mediates the inhibition of lymph node metastasis in oral cancer cells. *Cancer Lett* 2003;201:149-55.
13. Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:427-33.
14. Smid EJ, Stoter TR, Bloemena E, Lafleur MV, Leemans CR, van der Waal I, y cols. The importance of immunohistochemical expression of EGFR in squamous cell carcinoma of the oral cavity treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1323-9.
15. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2787-99.