

LA RECONSTRUCCIÓN MANDIBULAR EN LOS PROBLEMAS ONCOLÓGICOS: NUEVAS PERSPECTIVAS

Martín Granados, Kuauiyama Luna y Dolores Gallardo

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología de México

ABSTRACT •

Mandibular segmentary resections represent major challenges in relation with its reconstruction and rehabilitation because suboptimal results. Traditional approaches use micro vascular flaps but this means develop one tissue loss in order to reconstruct another.

Tissue engineering promise to give solution to this kind of defects and in other places of the body. We discuss some advances in relation with mandibular reconstruction.

Key words: *Mandibular tumors, Mandibular reconstruction, head and neck cancer, treatment, tissue engineering.*

RESUMEN •

LA RESECCIÓN de segmentos mandibulares significa un reto debido a que su reconstrucción y rehabilitación suelen producir resultados estéticos y funcionales subóptimos. Los enfoques tradicionales usan colgajos microvascularizados, pero estos significan trasladar el defecto tisular de un sitio a otro.

La ingeniería de tejidos es un área de investigación muy prometedora que podría dar solución al problema de la reconstrucción de defectos extensos y complejos en el área de cabeza y cuello y en otras áreas anatómicas. Se resumen algunos conocimientos con relación a la aplicación de la ingeniería de tejidos a la reconstrucción mandibular.

Palabras Clave: Tumores mandibulares, Reconstrucción mandibular, Cáncer de cabeza y cuello, tratamiento, Ingeniería de tejidos.

Correspondencia a:

Dr. Martín Granados

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello.

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando 22. Col. Sección XVI.

C.P. 14080. Tlalpan, México, D.F.

Correo electrónico:

martingranadosmx@yahoo.com.mx



INTRODUCCIÓN •

En el año 2002, se reportaron en México 108,064 neoplasias malignas al Registro Histopatológico, de ellas, las malignidades de las vías aero-digestivas superiores representaron 2% de la totalidad. Los sitios más afectados incluyeron la laringe (42%), cavidad bucal (37%), las fosas nasales y senos paranasales (9%), la bucofaringe (6%), nasofaringe (3%) e hipofaringe (3%) (1).

Las neoplasias de la cavidad bucal y bucofaringe representan un problema importante. Hasta dos terceras partes de los pacientes se presentan con tumores local y regionalmente avanzados, asociados a un pronóstico sombrío. La supervivencia oscila entre 24.5% y 38.3% a 5 años, dependiendo de la etapa específica y la localización exacta (2). Además, dos terceras partes de los pacientes recurren local o regionalmente, un 10-20% desarrollan segundos tumores primarios y hasta 15% desarrolla metástasis a distancia (3).

Con frecuencia, el tratamiento consiste en la escisión tridimensional del tumor primario, disección del cuello y tratamiento adyuvante, consistente en radioterapia o quimiorradioterapia de acuerdo al riesgo de recaída (4-5). La escisión a menudo significa importantes secuelas estéticas y funcionales. En un intento por mejorar los resultados oncológicos (tanto estéticos como funcionales) se han ensayado combinaciones basadas en quimioterapia y radioterapia. También se ha ensayado el uso de anticuerpos monoclonales anti-receptores del factor de crecimiento epidérmico; sin embargo, no han logrado un impacto significativo en las posibilidades de supervivencia o en la calidad de vida (6-7).

La frecuente invasión mandibular condiciona la necesidad de resecciones segmentarias para lograr la escisión completa de la lesión (8), lo que repercute significativamente en la función, aunque las resecciones laterales, sin pérdida significativa de tejidos blandos, suelen ser bien toleradas, pero con más frecuencia la resección

mandibular se asocia a la necesidad de resecar los músculos extrínsecos de la lengua, lo que produce importantes alteraciones estéticas al alterar el contorno de la cara y de carácter funcional, como dificultades para deglutir o articular la palabra (9).

Actualmente, el tratamiento oncológico contempla el manejo integral del paciente, donde la calidad de vida es una consideración muy importante (El-Deiry, 2005). La reconstrucción mandibular optimiza la acción de los músculos remanentes y mejora el contorno facial, muy importante para facilitar la reintegración del paciente a sus actividades familiares, laborales y sociales (10).

La reconstrucción suele hacerse con placas de titanio, asociadas o no a injertos libres de hueso y colgajos osteo-micutáneos micro-vascularizados de peroné o cresta iliaca. Aunque se han reportado aceptables resultados estéticos y funcionales, la reconstrucción con colgajos microvascularizados tienen algunas desventajas, como la limitada disponibilidad de tejido donador, la extensa resorción (9,11) y la dificultad para obtener la forma adecuada en sentido tridimensional (12). Además, se debe considerar la morbilidad asociada a la obtención del tejido donador, ya que esto implica seccionar los tejidos óseos en cuestión, produciendo incapacidad funcional transitoria. Aún más, en el caso de la cresta iliaca, la incapacidad funcional es más duradera y genera deformidad de la región (13). Por otra parte, los colgajos microvasculares podrían fallar debido a la obstrucción del flujo sanguíneo, sufriendo necrosis, dehiscencia, infección y fistulización (14). La ausencia de piezas dentarias ha sido resuelta mediante la instalación de implantes osteointegrados, pero la pequeña dimensión vertical del colgajo de peroné limita su fácil integración. Debido a lo mencionado, resulta fácil concluir que la reconstrucción mandibular aún es un problema no resuelto en su totalidad.

LA ESTRUCTURA OSEA •

Con el objeto de comprender mejor el problema de la reconstrucción mandibular, es importante revisar la estructura del tejido óseo. Para cumplir con las demandas de estabilidad y rigidez, la matriz ósea consiste principalmente de hidroxiapatita, un componente mineral duro compuesto por sales insolubles de calcio y fosfato $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, la cual también contiene magnesio, sodio y bicarbonato. La hidroxiapatita comprende cerca del 65% de la masa ósea; A su vez, mineraliza una matriz orgánica compuesta por fibras de colágeno tipo I, las cuales están organizadas como una hélice triple de cadenas estabilizadas por puentes de hidrógeno y puentes covalentes entrecruzados. La fibrillas se agregan en fibras, formando una red que soporta la integridad mecánica de la estructura ósea mineral y es responsable de la flexibilidad y resistencia a la tensión del tejido óseo. La red de colágeno es muy sensible a la hidratación (el agua constituye el 25% de la masa ósea). Especímenes de hueso deshidratado muestran dureza disminuida, pero un incremento en la rigidez (15). En conjunción con pequeñas cantidades de otros tipos de colágeno, otras proteínas y proteoglicanos, el componente orgánico comprende hasta un 10% de la masa ósea total.

La matriz ósea no es estática, constantemente es remodelada por sus componentes celulares en función de estímulos mecánicos, metabólicos, regenerativos y demandas hematopoyéticas. La carga mecánica es un estímulo mayor para la remodelación ósea. Esta es llevada a cabo por la unidad multicelular básica, compuesta por un grupo de osteoclastos re-absorbedores de hueso en el borde activo, seguidas por un grupo de osteoblastos formadores de matriz ósea (16). Los osteoblastos se originan de células progenitoras multipotenciales (17). Las células progenitoras son una sub-población de las células tallo mesenquimales, consistente en fibroblastos capaces de diferenciarse en varios tipos celulares incluyendo osteoblastos, condrocitos, mioblastos y adipocitos (18).

Por otra parte, la proliferación celular, diferenciación y migración de los osteoblastos está influenciada por una variedad de hormonas y factores de crecimiento, cuyas complejas interacciones apenas empiezan a comprenderse. Los factores actúan sobre los pro-osteoblastos por medio de receptores específicos, los cuales activan una cascada de señales intracelulares para inducir a las células a diferenciarse en osteoblastos maduros. Los factores específicos de transcripción de los osteoblastos (runx2/core binding factor a1 y osteorix) están al final de las vías de señalización y son indispensables para su desarrollo y diferenciación. La activación de estos factores de transcripción ocasionan la expresión de una serie de genes que resultan en la producción de matriz extracelular, caracterizada por la presencia de colágeno tipo I y osteoide (matriz ósea no mineralizada) y la expresión secuencial de patrones de enzimas como la fosfatasa alcalina y moléculas asociadas al hueso, tales como el colágeno tipo I, la osteopontina, osteocalcina y la sialoproteína ósea (15).

Además, los osteoblastos pueden diferenciarse tanto en células óseas, las cuales cubren las superficies de hueso cortical y esponjoso, como también en osteocitos, localizados dentro de las lagunas del hueso cortical y que están conectados por largos procesos citoplasmáticos diseminados a través de la red de lagunas y canaliculos. Los osteocitos pueden sentir los cambios mecánicos y en los fluidos, y mediante la sintetasa de óxido nítrico, toman parte en la regulación de la homeostasis de calcio y en la remodelación ósea (15).

Los osteoclastos derivan de las células madre hematopoyéticas y son células mononucleadas o multinucleadas que tienen receptores para la calcitonina, y son capaces de resorber matriz ósea mineralizada mediante la producción de ácido y enzimas específicas (19). A su vez, los osteoblastos producen un activador del receptor del ligando nuclear del factor-kappa B, el cual actúa sobre receptores específicos de pro-osteoclastos e inducen la diferenciación hacia osteoclastos.

LA INGENIERÍA DE TEJIDOS •

Un enfoque a la reconstrucción mandibular que puede minimizar las desventajas derivadas de la remoción y disponibilidad de tejidos es la ingeniería de los mismos. La ingeniería de tejidos consiste en la aplicación de los principios de las ciencias naturales e ingeniería para regenerar los tejidos o para crear substitutos biológicos útiles para restaurar, mantener o mejorar la función de cualquier tejido u órgano (20).

En el caso de los tejidos óseos, los substitutos deben cumplir un rango de requerimientos para reemplazar el tejido óseo y su función. Idealmente, deben tener propiedades osteoinductivas, osteoconductoras y osteogénicas. Un material osteoconductor provee el estímulo biológico para que las células progenitoras mesenquimales no diferenciadas se diferencien en osteoblastos. La osteogénesis es definida como la capacidad para formar hueso nuevo y usualmente es obtenido mediante un material que contiene células capaces de diferenciarse en osteoblastos formadores de hueso (21).

Estos materiales sintéticos deben ser estériles, seguros y no tóxicos en el ambiente humano, ya que su degradación podría liberar productos intermedios o finales tóxicos. Preferiblemente los biomateriales deben ser reabsorbibles de una forma predecible en el tiempo y reemplazados por hueso. La permeación por vasos debe ser permitida y promovida. Además, la respuesta inmune debe ser mínima para reducir una respuesta inflamatoria adversa e incluso el rechazo y reabsorción del implante. Finalmente, para el cirujano, el material debe ser fácil de almacenar y manejar (21). Varios biomateriales para el reemplazo óseo y reconstrucción ya han sido aprobados para uso clínico e investigacional, pero presentan el problema de costos elevados y disponibilidad limitada.

Desde hace largo tiempo se ha practicado la reconstrucción con injertos libres en el caso de defectos pequeños con resultados variables (22-23),

sin embargo, ahora es bien sabido que los materiales naturales (tales como los autoinjertos óseos o células estromales de la médula ósea) tienen propiedades osteoinductivas y osteogénicas. Basados en estudios animales con aloinjertos óseos y con autoinjertos de médula ósea roja, Urist y colaboradores propusieron que las células precursoras de los sinusoides vasculares se diferencian en células osteogénicas (24). Ensayos clínicos han introducido células estromales de la médula ósea roja, sola o en combinación con substitutos óseos sintéticos, colágena bovina y cerámicas de fosfato de calcio poroso. Además, células estromales de la médula ósea han sido expandidas *ex vivo*, implantadas en un molde e implantadas para el reemplazo en humanos con éxito (25).

Aloinjertos óseos, tales como hueso desmineralizado o congelado y desecado, resultan buenos osteoconductores y osteoinductores. A partir de hueso de cadáver, bancos de hueso lo procesan para reducir la antigenicidad de la superficie, lo que permite asegurar su esterilidad y preservar la estabilidad para su almacenamiento y uso futuro. La matriz ósea desmineralizada también está disponible comercialmente en combinación con glicerol, gelatina porcina, hialuronato o sulfato de calcio. Varios biomateriales sintéticos con propiedades osteoconductoras han sido introducidos para uso clínico y muchos aún son ensayados en animales, sin embargo, el procesamiento de estos materiales es difícil, su disponibilidad limitada y existen problemas para darles la forma apropiada para su uso clínico (21).

Por otra parte, se realizan esfuerzos para combinar materiales cerámicos con polímeros y substratos orgánicos con el fin de estimular la angiogénesis y la osteoconducción mediante la incorporación de factores de crecimiento, que idealmente deben ser liberados de manera gradual desde la matriz. La incorporación de péptidos de crecimiento, tales como la proteína morfogenética de hueso (BMP por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento vascular endotelial,

el factor de crecimiento semejante a la insulina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas o el factor de crecimiento transformante beta estimulan la migración de células endoteliales o células mesenquimales progenitoras y alguna de ellas también soportan la proliferación celular, diferenciación, o supervivencia dentro del molde. Las proteínas recombinantes morfogenéticas de hueso 2 y 7 ya han sido aprobadas para ciertos procedimientos ortopédicos como fusión espinal para ensayos en seres humanos (26).

Con el mismo propósito, el plasma rico en plaquetas (PRP) es extraído de sangre total autóloga, esta contiene un número de diferentes factores de crecimiento en alta concentración (27-28). Debido a que se obtiene de la centrifugación de plaquetas, el plasma rico representa un concentrado de factores de crecimiento fundamentales, estos incluyen 3 isómeros del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\alpha\beta$ y PDGF $\beta\beta$; dos de los numerosos factores de crecimiento transformante β (TGF β 1 y TGF β 2), el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento epidérmico. Además, el PRP contiene 3 proteínas sanguíneas que actúan como moléculas de adhesión celular para la osteoconducción y como una matriz del hueso, tejido conectivo y migración celular. Estas moléculas de adhesión celular son la fibrina propiamente, la fibronectina y la vitronectina. El plasma rico en plaquetas actúa mediante la secreción activa de estos factores de crecimiento, el cual es iniciado por el proceso de coagulación de la sangre e inicia dentro de los 10 minutos de iniciado el proceso de la coagulación. Más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados son secretados dentro de una hora (29). El PRP se ha usado con éxito en el tratamiento de enfermedades periodontales donde existe pérdida ósea limitada (30-32).

Recientemente se publicó un caso exitoso del uso de los principios de la ingeniería de tejidos en la reconstrucción mandibular. Un paciente con una resección mandibular extensa por un problema oncológico fue reconstruido en forma diferida. La técnica utilizada en la reconstrucción empleó como molde una rejilla de titanio, la cual se rellenó de hueso esponjoso del propio paciente. Se administró la proteína morfogénica humana (BMP), responsable de un potente efecto morfogénico y trófico sobre el hueso. El molde fue instalado en relación con el músculo dorsal ancho y posteriormente retirado e instalado, lo cual permitió reconstruir la mandíbula aprovechando los vasos del músculo dorsal ancho que fueron anastomosados a los vasos receptores mediante anastomosis microvascular (33).

Aún existen problemas teóricos por resolver en el campo de la reconstrucción mandibular, como el eventual estímulo de clonas neoplásicas residuales por los factores de crecimiento usados para promover la formación de nuevos tejidos, lo que limitaría su uso a las reconstrucciones diferidas. Esto podría solucionarse generando los tejidos in vitro o a distancia de la región comprometida, como fue descrito por Warnke y Terheyden (34).

La ingeniería de tejidos representa un nuevo y prometedor campo de conocimientos el cual ofrece la posibilidad de generar tejidos en volumen ilimitado, que vendrían a sustituir los tejidos eliminados por procedimientos quirúrgicos oncológicos. Esto permitirá abatir la morbilidad de los procedimientos reconstructivos actuales, traducándose en mejores resultados tanto estéticos como funcionales, aplicables a varios tipos de defectos dejados por el tratamiento quirúrgico oncológico.

REFERENCIAS •

- 3.** AJCC: Cancer staging handbook, from de AJCC cancer staging manual. Sixth ed. Springer, New York 2002. Pages: 42-43 •
- 3.** Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of the use in the preparation of future sires for implants. *Int J Oral Maxillof Implants* 1999; 14; 529 •
- 17.** Aubin JE, Heersche JN. Bone cell biology: osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. In Glou-rioux FH, Pettifer JM, Hupnner H. Editors. *Pedi-atric bone*. San Diego: Elsevier Science; 2002 •
- 4.** Bernier J, Domenege C, Ozhamin M, Matusze-ka K., Lefebvre J, Greiner R et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemo-therapy for locally advanced head and neck can-cer. *New Engl J Med* 2004; 350:1945-1952 •
- 9.** Beemer J, Zlotov IM, Sharma AB. Restoration of palate, tongue, mandible, and facial defects. In *Oral Cancer*. Silverman S. BC Decker, 2003. Quinta ed. Hamilton, Ontario •
- 7.** Burtness B. The role of cetuximab in the treat-ment of squamous cell cancer of the head and neck. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1085-1093 •
- 22.** Carlson ER, Marx RE. Part II. Mandibular re-struction using cancellous cellular bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996; 54: 889-897 •
- 5.** Cooper JS, Pajak TF, Forastieri A, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA et al: Postopera-tive concurrent radiotherapy and chemotherapy for high risk squamous –cell carcinoma of the head and neck. *New Engl J Med* 2004; 350: 1937-1944 •
- 10.** Cordeiro PG, Santamaría E, Disa J.: Mandible re-struction. In *cancer of the head and neck*. Jatin Sha. BC Decker, 2001. Primera ed. Hamilton, Ontario •
- 1.** Dirección General de Epidemiología. Secre-taria de Salud. Compendio del Registro Histopa-tológico de las Neoplasias en México. Mortalidad y Morbilidad, 2002 •
- 12.** Fenis JPM, Stoelinga PJW, Jansen JA. Mandib-ular reconstruction: a clinical and a radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 281-286 •
- 23.** Frame JW, Edmondson HD, Furniss A Mandibu-lar reconstruction using split autogenous bone grafts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1987; 25: 1-8 •
- 32.** Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP. Et al. Ef-fects of platelet rich plasma on bone growth and Osseo integration in human maxillary sinus grafts. Three bilateral case reports. *Int J Periodont Restor Dent* 2002; 22; 45 •
- 33.** Gronthos S. Reconstruction of human mandible by tissue engineering. *Lancet* 2004; 364: 735-736 •
- 26.** Issack PS, Di Cessare PE. Recent advances toward the clinical application of bone morfo-genético proteins in bone and cartilage repair. *Am J Orthop Surg* 2003; 32: 42-36 •
- 16.** Jilka RL, Biology of the basic multicelular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol* 2003;41: 182-185 •
- 31.** Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveo-lar ridge and sinus augmentation utilizing plate-let-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft. Case series. *J Periodontol* 2000; 71; 1654-1661 •
- 28.** Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quanti-fication of growth factor levels using a simplified method of platelet –rich plasma gel preparation. *J ORAL Maxillofac Surg* 2000; 58: 279 •
- 2.** Licitra L, Vermorken JB. Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer ? *Ann Oncol* 2004; 15: 7-11 •
- 29.** Marx RE. Platelet- Rich plasma: evidence to sup-port its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489-496 •
- 21.** Miller MJ. Osseous tissue engineering in onco-logic surgery. *Sem Surg Oncol* 2000; 18: 294-301 •
- 18.** Parfitt AM. Osteonal and hemiosteonal remodel-ing: the spatial and temporal framework for signal traf-fic in adult bone. *J Cell Biochem*, 1994; 209: 29-39 •
- 6.** Pignon JP, Burhuis J, Domenege C, Designé L: Chemotherapy added to locoregional treat-ment for head and neck squamous –cell carci-noma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-955 •

- 25.** Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al. Repair of large bones with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J. Med* 2001; 344: 385-386 •
- 19.** Rouselle AV, Heyman D. Osteoclastic acidification pathways during bone resorption. *Bone* 2002; 30: 533-540.
- 8.** Singer MI, Quivley JM, Phillips TL, Kramer AM, Silverman S. Treatment. In *Int Oral Cancer*. Silverman S. BC Decker, 2003. Quinta ed. Hamilton, Ontario •
- 27.** Slater M, Patava J, Kinham K et al.: Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res* 1995; 13: 655-663 •
- 11.** Smajilagic A, Al-Khalil MY, Redjic A, Filipovic S, Hadjuhasanovic B, Lappalainen S. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 and bone marrow as a substitute for bone graft in reconstruction defect of rabbit mandible. *Saudi Med J* 2005; 26: 1398-1402 •
- 24.** Urist MR, O'Connor BT. Burwell RG. Bone grafts, derivatives and substitutes. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994 •
- 13.** Urken M. Recipient vessel selection in free tissue transfer to the head and neck. In *Atlas of regional and free flaps for head and neck reconstruction*. Mark Urken, Cheney ml, Sullivan M, and Biller. Raven Press. 1995. New York •
- 14.** Urken M. Iliac crest osteo cutaneous and oxeomusculocutaneous. In *Atlas of regional and free flaps for head and neck reconstruction*. Mark Urken, Cheney ML, Sullivan M, and Biller. Raven Press. 1995. New York •
- 20.** Vacanti JP, Langer JP: Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet* 1999; 354: 32-34 •
- 15.** Wang X, Puram S. Toughness of cortical bone and its relationship with age. *Ann Biomed Eng* 2004; 32: 123-135 •
- 34.** Warnke PH, Springer ING, Aci WI, Eufinger AH, Wehmaller M, Russo PA, Bolte H, Sherry E, Terheyden H. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 2004; 364: 766-770 •