



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

AVANCES EN LOS FACTORES PRONÓSTICO DE LA
TERAPIA DIRIGIDA EN CARCINOMA ORAL DE
CÉLULAS ESCAMOSAS

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

BELEM DIEGO GONZÁLEZ

TUTOR: Mtro. EDMUNDO SANTOS JAIMES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A Irma mi madre, por ser el cimiento más fuerte de mi vida, por darme la vida y la seguridad de seguir adelante, por brindarme todas las posibilidades, recursos y el amor. Te agradezco todo lo que me brindas de manera incondicional, gracias por ayudarme, tranquilizarme, acompañarme, confiar en mí y preocuparte siempre por mi bienestar, agradezco tu paciencia y amabilidad. Nada de lo que soy podría haber pasado sin ti, todos mis logros son tuyos también.

A mis hermanas Magdalena y Lucero por apoyarme en cada paso de la carrera y estar ahí para ayudarme, darme palabras de aliento, conseguirme pacientes y creer en mí. Gracias por aguantar mis días de estrés y siempre escuchar mis historias con amor y atención.

Para mi tía Ana María y mi prima Alejandra, por darme un espacio tan grande en su corazón, ayudarme de manera incondicional, por tratarme como su hija y darme tanto amor, cariño y cuidado.

A mi papá Julio por el apoyo y los buenos deseos, no pudiste estar presente en este logro, pero eres parte de esto y sé que te hace feliz.

A mi compañero dentro de esta aventura, Haziél, por ser mi gran pilar durante estos años, por el apoyo, el amor y la ternura, tu viste este proceso desde muy de cerca y sabes lo mucho que me ha costado, siempre me brindaste una bella sonrisa y un caluroso abrazo después de una larga jornada, gracias por ser un lugar seguro lleno de amor y comprensión.

Para mis hermanas del alma Fernanda, Daniela y Paula, por hacerme parte de sus vidas durante el viaje, les agradezco que siempre hayan sido un lugar confiable y de paz. Para todos mis amigos de la carrera Ailin, César, Jhonatan por ser una red de apoyo bien confiable y bonita.

A todos mis profesores que hicieron que amara cada una de las áreas de esta profesión y un agradecimiento especial a mi tutor el Mtro. Edmundo Santos por su inmensa paciencia y comprensión, por brindarme su apoyo y conocimiento para que esto fuera posible.

Índice

1. Introducción.....	5
2. Objetivo	6
3. Cáncer.....	6
3.1 Definición y etiología.....	6
3.1.1 Oncogenes y genes supresores de tumor.....	7
3.1.2 Microambiente tumoral.....	8
4. Carcinoma oral de células escamosas (COCE)	9
4.1 Antecedentes.....	9
4.2 Epidemiología	10
4.3 Factores de riesgo	11
4.3.1 Edad.....	11
4.3.2 Genero	11
4.3.3 Consumo de tabaco	11
4.3.4 Consumo de alcohol.....	12
4.3.5 Virus del papiloma humano.....	14
4.3.6 Inflamación crónica	14
4.3.7 Inmunosupresión.....	15
4.3.8 Ambientales	15
4.4 Etiología.....	16
4.5 Características clínicas.....	16
4.6 Características histopatológicas	17
4.7 Tratamiento.....	20
4.7.1 Cirugía.....	20
4.7.2 Radioterapia.....	21
4.7.3 Quimioterapia.....	21
4.8 Factores pronóstico	21
4.8.1 Edad y genero.....	22
4.8.2 Diagnostico tardío	22
4.8.3 TNM (Tumor, nódulos linfáticos y metástasis) boca, labio y lengua	23

4.8.4	Virus del papiloma humano en carcinomas de orofaringe e istmo de las fauces	34
5.	Marcadores moleculares, celulares y tisulares del carcinoma oral de células escamosas.....	35
6.	Terapia dirigida en carcinoma oral de células escamosas. Un acercamiento relacionado a las capacidades adquiridas de las células tumorales	38
6.1	Inestabilidad genética y mutación.....	40
6.2	Promoción inflamatoria relacionada al tumor.....	41
6.3	Autosuficiencia de señales de crecimiento	42
6.4	Evasión de estímulos que inhiben el crecimiento	44
6.5	Resistencia a la muerte celular.....	45
6.6	Potencial de replicación ilimitado.....	47
6.7	Introducción de angiogénesis sostenida.....	48
6.8	Invasión de tejidos y metástasis	48
6.9	Reprogramación del metabolismo energético.....	50
6.10	Evasión de la destrucción inmune	51
7.	Avances en el rol funcional de nuevos factores pronóstico en la terapia dirigida en carcinoma oral de células escamosas.....	52
8.	Conclusiones.....	54
9.	Anexos	56
10.	Referencias	58

1. Introducción

El cáncer es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por mutaciones acumuladas a lo largo del tiempo de a nivel celular, que indican una proliferación descontrolada, dentro de este grupo se encuentra los cánceres de cabeza y cuello, que representan el 6° tipo de cáncer más común a nivel global.

El 90% de los casos de cáncer oral y faríngeo se clasifican con carcinoma de células escamosas, el carcinoma oral de células escamosa (COCE) se puede definir como un tumor maligno de origen epitelial invasor, su desarrollo está relacionada a factores de riesgo específicos como son el tabaco y el alcohol, entre otros.

El COCE se presenta más comúnmente en el dorso de la lengua, seguido de piso de boca, istmo de las fauces y paladar blando, no obstante, puede presentarse en cualquier localización de la cavidad oral y orofaringe.

Así como se conocen factores de riesgo que predisponen al paciente a presentar este tipo de lesiones, existen factores pronóstico que ayudan al profesional de salud en la elección del tratamiento y medidas paliativas que necesitar el paciente, los factores pronóstico también nos ayudan a predecir la supervivencia de los pacientes, el COCE es conocido por su baja supervivencia a 5 años la cual es del 50%.

El estudio de la fisiopatología del cáncer nos ha brindado conocimiento sobre las capacidades adquiridas de la célula tumoral, lo cual, a su vez, nos ha dado la pauta para desarrollar la terapia dirigida y el uso de biomarcadores como factores pronóstico.

La terapia dirigida es la base del tratamiento de diferentes tipos de cáncer que alienta a tratamientos más esperanzadores para el COCE ya que podría otorgar una mejor calidad de vida a los pacientes, así como mejorar la supervivencia global.

2. Objetivo

Conocer los avances en los factores pronóstico del carcinoma oral de células escamosas con terapia dirigida, partiendo desde el entendimiento de los sellos característicos del cáncer.

3. Cáncer

3.1 Definición y etiología

Es posible definir al cáncer como un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la acumulación de alteraciones en el material genético de la célula (mutaciones), estas mutaciones le confieren a la célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su coherente y genera una descendencia que conserva la mutaciones, en este grupo se engloban más de 100 enfermedades que comparten la presencia de mayores capacidades de sobrevivida y crecimiento, así como ventajas proliferativas, es posible que adquieran la capacidad de migrar e invadir otros tejidos. (1,2) Imagen 1

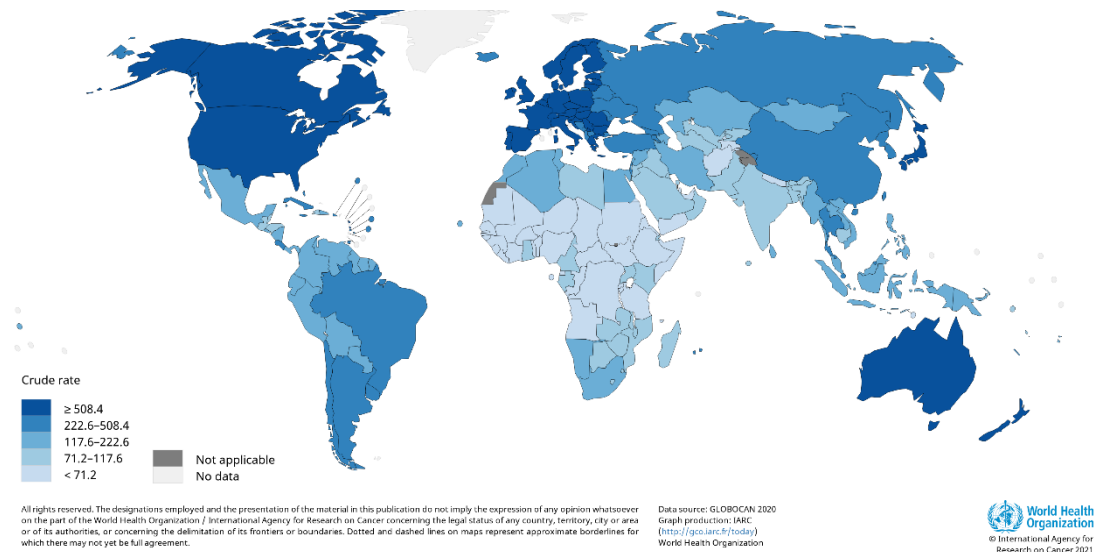


Imagen1. Tasa de incidencia bruta estimada de cáncer en 2020.

En marzo del 2021, Globocan, The Global Cancer Observatory, reveló al cifra de 195 499 caso nuevos de cáncer en México y 90 222 muertes por la misma

enfermedad. Los tipos de cáncer con mayor incidencia son: el cáncer de pulmón, mama, prostata, colorectal, de tiroides y cervicouterino. (anexo 1)

La patogénesis de cáncer es la progresión de la célula normal a cancerosa, a este proceso se le denomina carcinogénesis. Como se ha mencionado con anterioridad el origen de la transformación progresiva de la célula normal a célula tumoral, es la alteración de el material genético, lo que resulta en mutaciones. Estas mutaciones afectan las diversas funciones de la célula en todos los niveles: molecular, celular, tisular e incluso sistémico; consecutivamente estas mutaciones son transmitidas y acumuladas por las siguientes generaciones de células hijas, que guardan en su material genético la información alterada. (2,3)

Una vez asimilado el hecho de que el cáncer es el resultado de la acumulación de mutaciones en el material genético, es necesario saber que hay presentes en este proceso: oncogenes y genes supresores de tumores que promueven o frenan la progresión tumoral respectivamente.

3.1.1 Oncogenes y genes supresores de tumor

Los oncogenes son protooncogenes activados por mutaciones genéticas; un protooncogén es un gen que desempeñan un papel importante en el control de la división y la muerte celular. Sin embargo, si un protooncogén se encuentra mutado, puede super activarse y producir una proliferación celular descontrolada. (4)

El oncogén RAS forma parte de la vía de señalización MAPK vía que en conjunto posee interruptores-reguladores moleculares muy importantes en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares que controlan diferentes fenómenos: integridad del citoesqueleto; proliferación, diferenciación, adhesión y migración celular y la apoptosis. Tanto el gen como las proteínas RAS relacionadas, a menudo están alterados en los tumores malignos (33%), provocando un aumento en la capacidad de invasión y

metástasis, y una disminución de la apoptosis, deteriorando así el pronóstico del paciente. (3,5)

En contraparte los genes supresores de tumor son los encargados en contrarrestar la actividad de los antes mencionados oncogenes. Los genes supresores de tumores controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis (muerte celular programada), la adhesión celular y reparación del ADN. La mutación de los genes supresores de tumores puede provocar cáncer, ya sea por la eliminación, silenciamiento o cualquier otro cambio que afecte el buen funcionamiento de estos. (3,6)

Un ejemplo de lo anterior el gen supresor de tumor p53, el cual está altamente relacionado con la regulación del ciclo celular y la apoptosis, la mutación de dicho gen está asociado con mal pronóstico y es considerado un factor de quimio-radio-resistencia. P53 se encuentra mutado en aproximadamente el 50% de los tumores humanos. (3,5,7)

3.1.2 Microambiente tumoral

La progresión tumoral es consecuencia del microambiente en el que se desarrolla la célula, el análisis de este es primordial para el entendimiento del proceso de carcinogénesis.

El National Cancer Institute (TME, por sus siglas en inglés) define al microambiente tumoral como un conjunto de células normales, moléculas y vasos sanguíneos que rodean y alimentan al tumor. De igual manera nos dice que un tumor puede cambiar su microambiente y el microambiente puede afectar la forma en que el tumor crece y se disemina. (8)

Las alteraciones genéticas que conducen a la célula a una transformación neoplásica no son únicamente señales intracelulares, las células circundantes interactúan con las células cancerosas formando así un conjunto de células que colaboran al crecimiento tumoral, dando el soporte funcional y nutricional. (1,3)

Los cambios fisiológicos que ocurren en las células cancerígenas influyen en las diferentes poblaciones celulares como son las células endoteliales, los fibroblastos, los adipocitos, las células madre, poblaciones leucocitarias, etc. Así es como las células neoplásicas no solo interactúan entre sí para resistir y adaptarse, sino que modifican las funciones de las células normales que las rodean. (1)

La matriz extracelular (MEC) es un componente importante del microambiente tumoral ya que contribuye y facilita la posible llegada de nuevos componentes celulares y nutrientes al tumor. Dicha matriz está constituida por distintos componentes como son: glicoproteínas, colágeno y enzimas que facilitan las actividades biomecánicas y la función de nuestro cuerpo, así como componentes tisulares que ayudan a la adhesión y comunicación celulares. Sobre esta base se deposita y crece un tumor, liberando a su vez señales paracrinas que pueden producir tolerancia inmunológica, permitiendo el crecimiento tumoral. (3,5)

4. Carcinoma oral de células escamosas (COCE)

4.1 Antecedentes

Dentro del grupo de enfermedades denominadas como cáncer, se encuentra el cáncer oral, un tipo de cáncer de cabeza y cuello, se denota así a cualquier crecimiento canceroso en la cavidad oral. El cáncer de cabeza y cuello es el sexto tipo de cáncer más común a nivel mundial. (9)

El 90% de los casos de cáncer oral y faríngeo se clasifican con carcinoma de células escamosas. El 40 % de los casos de cáncer de cabeza y cuello se desarrollan en la cavidad oral. (9)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el carcinoma oral de células escamosas (COCE) como un tumor maligno de origen epitelial invasor con grados variables de diferenciación celular, el cual puede metastatizar hacia

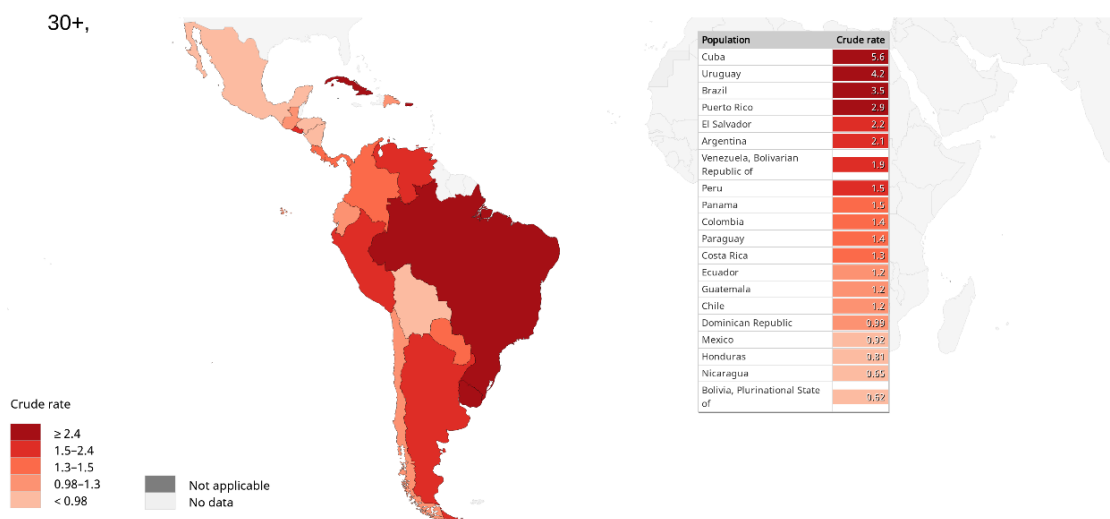
ganglios linfáticos. Su aparición se da frecuentemente entre los 50 y los 60 años. (10)

Las lesiones por COCE se pueden presentar en cualquier sitio de la cavidad oral, no obstante, los sitios más comunes son los bordes laterales de la lengua, piso de boca (representan más del 50% de los casos), istmo de la fauces y paladar blando, así como mucosa yugal y labial y el complejo encía/alveolo (particularmente en la región posterior mandibular).(9,11)

4.2 Epidemiología

El carcinoma oral de células escamosas se presenta en personal mayores de 40 años y su índice alcanza el mayor valor en el grupo de 60 y más años. Este tipo de cáncer representa el 90% de los cánceres en cavidad oral con 300,000 nuevos casos y 145,000 defunciones por año a nivel mundial. (9,12,13)

La tasa de supervivencia del COCE no han mejorado pese a los avances en el tratamiento y diagnóstico, la tasa de supervivencia global de 5 años del COCE avanzado es menor que el 50%; sigue siendo la más baja de entre las enfermedades malignas. (11) Imagen 2.



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Data source: GLOBOCAN 2020
Graph production: IARC
(<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

World Health Organization
© International Agency for Research on Cancer 2021

Imagen 2. Tasas brutas de mortalidad estimadas en 2020 en cáncer de labio y cavidad oral ambos sexos más de 30 años.

En el informe de Globocan para México de marzo del 2021, el cáncer oral presentaba 1 500 casos nuevos, 585 defunciones, simultáneamente, la prevalencia de cáncer oral en México en los últimos 5 años es de 4 052. (anexo1)

4.3 Factores de riesgo

4.3.1 Edad

La edad avanzada es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer en general. El riesgo de presentar cáncer oral aumenta con la edad, la mayoría de los casos ocurren en personas de 50 años o más. No obstante, alrededor del 6% de los cánceres orales ocurren en personas jóvenes menores de 45 años. La aparición del cáncer oral en el grupo de menos de 40 años es alta en los países con alta incidencia y está relacionado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). (14–16)

4.3.2 Genero

Según la Federación Dental Internacional el perfil típico de alto riesgo es el de un varón de más de 40 años, fumador y consumidor habitual de alcohol. Sin embargo, la ratio hombre/mujer ha pasado de 6:1 en 1950 a una ratio de 2:1 en la actualidad, se presume que la brecha de riesgo entre hombres y mujeres se ha disminuido por el aumento en el uso de alcohol y tabaco en mujeres. (5,9,14)

4.3.3 Consumo de tabaco

El consumo del tabaco es el principal factor de riesgo para el COCE. En conjunto, el tabaco causa el 90% del cáncer oral y el 85% de los pacientes con COCE son grandes fumadores. (15,17) Imagen 3

En general los productos del tabaco contienen más de 70 cancerígenos conocidos, principalmente nitrosaminas e hidrocarburos policíclicos. El tabaco

sin humo contiene alrededor de 28 carcinógenos conocidos (alcaloides derivados de ácidos volátiles, nitrosaminas específicas de la nicotina y aldehídos volátiles y otros compuestos químicos). (15,17)

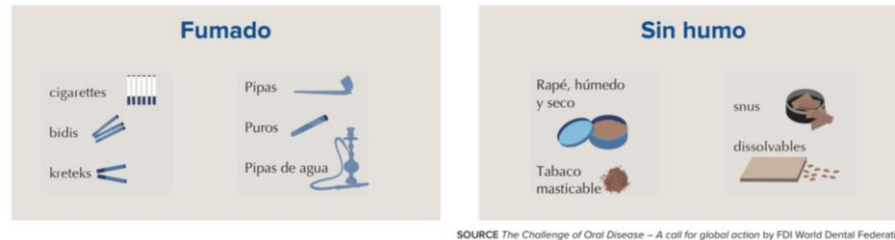


Imagen 3. Tipos de uso del tabaco.

Las nitrosaminas son un grupo de moléculas con potencial efecto cancerígeno, estas moléculas no son tóxicas por sí mismas, pero en las células de mamíferos sufren de un proceso metabólico que conduce a la formación de las sales de diazonio, altamente reactivas con el material genético celular. Esta condición biológica significa un riesgo para la salud humana. (18)

Además, la exposición continua al calor resultante de la combustión del tabaco agravaría más el efecto agresor sobre la mucosa oral. (19)

4.3.4 Consumo de alcohol

Se han emitido varias teorías para explicar el aumento en el riesgo a presentar COCE en personas alcohólicas, una de ellas nos dice que el etanol presente en las bebidas alcohólicas es metabolizado a acetaldehído, el cual es un producto químico tóxico y un probable carcinógeno humano ya que puede dañar al ADN. El etanol actúa, además, en la mucosa oral como solvente, aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática de los queratinocitos a otros carcinógenos. Por otra parte, al generar especies reactivas de oxígeno, se lleva a cabo un proceso de oxidación, proceso que puede dañar al ADN, las proteínas y lípidos (grasas) en el cuerpo, fomentando así los cambios fisiológicos en la célula. (20,21) Imagen 4.

El consumo de alcohol puede mermar la capacidad del cuerpo para descomponer y absorber una variedad de nutrientes que pueden estar asociados con el riesgo de cáncer, esto incluye la vitamina A, C, D y E, de igual manera los nutrientes en el complejo de vitamina B. (22)

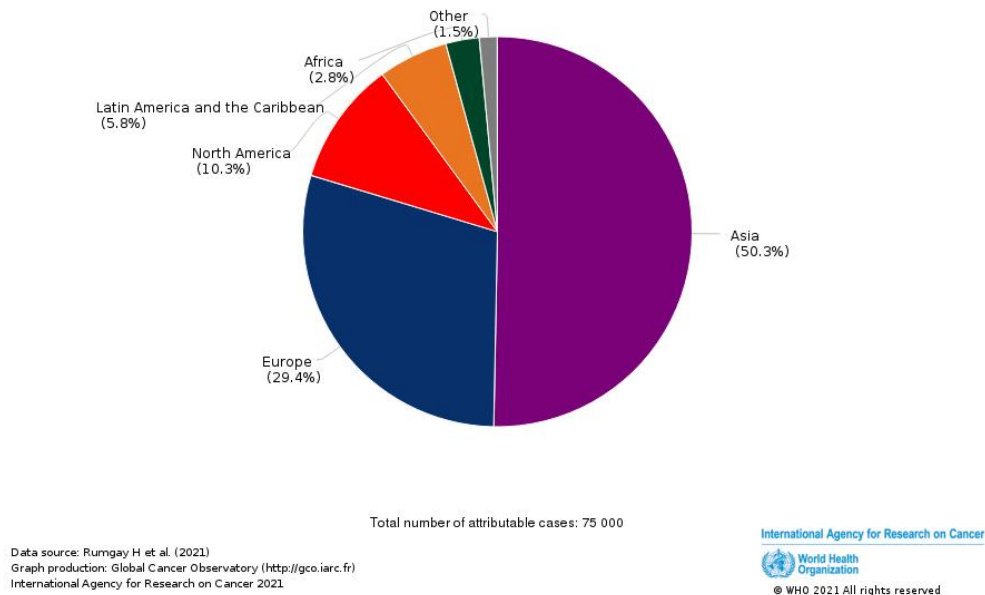


Imagen 4. Número estimado de nuevos casos de cáncer oral en 2020 atribuibles al consumo de alcohol, ambos sexos.

Sinergia tabaco-alcohol

La sinergia tabaco-alcohol se explica por los efectos locales de ambas sustancias, el etanol como agente solvente aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática de los queratinocitos abriendo paso a los carcinógenos mencionados con anterioridad presentes en el tabaco, asimismo el alcohol deja al descubierto las mucosas a la exposición continua de calor causado por la combustión, agravando así el efecto agresor. A lo que concluimos que el alcohol en conjunto con el antes mencionado tabaco, son los principales factores de riesgo para desarrollar COCE, debido a su recurrente consumo en conjunto, que actúa sinérgicamente para la aparición de cambios de cambios fisiológicos en las células.(19,20)

De acuerdo con algunos estudios, el riesgo de estos tipos de cáncer en personas que consumen bebidas alcohólicas y tabaco en exceso puede ser 100 veces mayor que el riesgo en personas que no fuman ni toman bebidas alcohólicas. (15,21)

4.3.5 Virus del papiloma humano

A lo largo de los años se han podido identificar más de 100 genotipos del virus del papiloma humano, de los cuales VPH-6 y VPH-11 sabemos se relacionan con la formación de lesiones neoplásicas benignas, como son verrugas y papilomas, en contraparte se conocen otros genotipos como son VPH-16 y VPH-18, los cuales se denomina virus carcinógenos y se asocian con el desarrollo de cáncer cervicouterino, anal y faríngeo; en cavidad oral se relaciona con el desarrollo de COCE en la parte posterior de la boca. (6,14,21)

Aunque la infección oral con VPH aumenta unas 15 veces el riesgo de cáncer orofaríngeo, los cánceres de orofaringe asociados con el VPH se encuentra menos asociados con el consumo de tabaco o alcohol, pero más asociados con la marihuana y el sexo oral, y suelen tener mejor pronóstico. (6,9,14,21,23,24)

4.3.6 Inflamación crónica

La inflamación es un mecanismo de respuesta al daño, este proceso inicia cuando compuestos químicos específicos son liberados por el tejido dañado. Esta señalización genera una respuesta en lo tejidos dañados lo que genera que los glóbulos blancos produzcan sustancias que hacen que las células se dividan y crezcan para reconstruir el tejido para ayudar a reparar la lesión. Una vez que sane la herida, terminará el proceso inflamatorio.(9,25)

Al estar presente un factor irritante crónico, ya sea infecciones que no desaparecen, reacciones inmunitarias anormales a los tejidos normales o estados como la obesidad, la inflamación puede empezar aun cuando no haya lesión, y no termina cuando debería terminar. No siempre se sabe por qué

continúa la inflamación y con el tiempo, la inflamación crónica puede causar daño al ADN y llevar al cáncer. Inflamación crónica. (9,24,25)

4.3.7 Inmunosupresión

El sistema inmune juega un papel muy importante en la señalización, identificación, destrucción de las células precancerígenas, por ende, la inmunosupresión hace que el sistema inmunitario sea menos capaz de detectar y destruir las células cancerosas o de combatir las infecciones que causan cáncer. (26)

4.3.8 Ambientales

El cáncer es causado por cambios en ciertos genes que alteran el funcionamiento de nuestras células. Algunos de estos cambios genéticos ocurren en forma natural cuando se producen las copias del ADN durante el proceso de división celular. Pero otros cambios son a consecuencia de exposiciones ambientales que dañan al ADN. Estas exposiciones ambientales incluyen sustancias como los productos químicos del humo de tabaco, o la radiación, como los rayos ultravioletas que emite el sol.

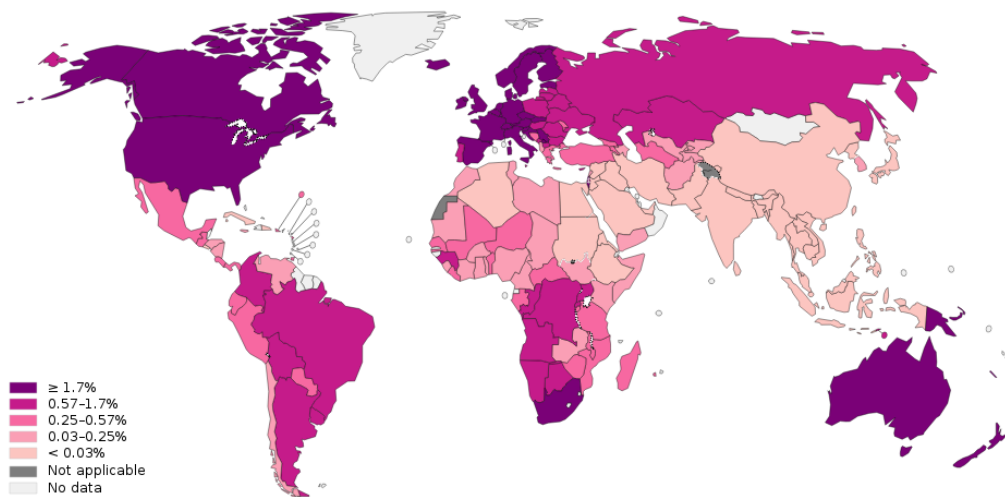


Imagen 5. Porcentaje atribuible a la exposición a la radiación ultravioleta de la población de casos de cáncer en 2012.

Se cree que la exposición a los rayos ultravioleta (UV) es el principal factor de riesgo de la mayoría de los cánceres de piel, incluyendo la piel del de los labios, siendo el labio inferior el más susceptible para desarrollar COCE. (27)Imagen 5.

Aunque los rayos UV representan sólo una pequeña porción de los rayos del sol, son los principales causantes de daño solar en la piel. Los rayos UV dañan el ADN (genes) dentro de las células de la piel. Los cánceres de piel pueden comenzar cuando este daño afecta el ADN de los genes que controlan el crecimiento de las células de la piel. (28)

4.4 Etiología

El proceso de carcinogénesis consta en el cambio de una célula normal a una neoplásica, en el caso del COCE la carcinogénesis implica varias mutaciones en el DNA de los queratinocitos, siendo esta espontanea o como consecuencia a una constante exposición a agentes carcinogénicos. Los cambios efectuados en el DNA condicionan la progresión del queratinocito normal a un queratinocito que ha perdido el control de su crecimiento (pre maligna) o inclusive llegar a tener autonomía propia como es en el caso del cáncer. (29,30)

El tabaco y el alcohol se destacan como los principales carcinógenos. La presencia de un proceso de carcinogénesis es resultado de un conjunto de factores que pueden ser diferentes en cada paciente, se relacionan con el estilo de vida de paciente y en el ambiente en el que se devuelve, los factores genéticos son también un factor importante que se debe incluir. En conjunto se les conoce como factores de riesgo y se hará revisión de ellos en el segmento posterior dedicado a factores de riesgo, presente en este documento. (5,9,29)

4.5 Características clínicas

Clínicamente debemos recordar que el COCE se presenta con mayor recurrencia en los bordes laterales de la lengua, piso de boca los cuales en conjunto contiene el 50% de los casos, de igual manera es común que se presente en la mucosa bucal, la zona retromolar, paladar blando, por último, de manera menos frecuente se presenta en la parte posterior de la lengua y el paladar duro.(31,32)

En los estadios primarios de la enfermedad, las lesiones son mayormente asintomáticas y no llaman la atención del paciente, e incluso suelen ser pasadas por alto por el odontólogo si no se realiza un examen oral adecuado. A medida que la lesión avanza, el dolor suele ser el síntoma más común entre los pacientes, refieren dolor o ardor al comer, dolor al deglutir, etc. Desafortunadamente el dolor se relaciona con lesiones que han alcanzado un tamaño considerable lo cual augura un estadio avanzado que se ve reflejado como un factor de mal pronóstico negativo. (31,33)

En estadios más avanzados, las lesiones que presenta el COCE son ulceraciones que no resuelven, placas de color blanco (leucoplasias) o rojo (eritroplasia), sangrado, tumoraciones y/o nódulos positivos. Otra presentación menos común de COCE es la parestesia o adormecimiento del mentón, lo cual se relaciona con metástasis a cuello y compromiso ganglionar. (31–33)

4.6 Características histopatológicas

Los hallazgos al microscopio del COCE se describen como cambios displásicos con una organización celular anormal, un aumento de la actividad mitótica y un agrandamiento nuclear con pleomorfismo. El epitelio presenta cambios displásicos de espesor total con cariorexis y apoptosis, las células se presentan positivas a p16 por inmunohistoquímica. (27)

En 1927, Broders propone otra clasificación según las características histológicas del carcinoma, la cual nos indica el grado de diferenciación y queratinización intracelular.(34)

Grado	% de células diferenciadas	Descripción	
I	Bien diferenciado	75-100	Diferenciado con celularidad aumentada, leve maduración celular, núcleos pequeños y homogéneos
II	Moderadamente diferenciado	50-75	Semidiferenciación con células mínimamente maduras y núcleos variables
III	Pobrementemente diferenciado	25-50	Indiferenciado con gran número de mitosis, citoplasma y núcleos variables
IV	Anaplásico	0-25	Células atípicas

Tabla 7. Clasificación de Broders.

El COCE bien diferenciado muestra islas y nidos de epitelio con diferenciación escamosa con nidos de células interconectados por citoplasma rosado, puentes intercelulares y formaciones de perlas de queratina, usualmente asociado a inflamación. (27)

Como parte de las características histológicas del cáncer se presentan variantes histológicas poco frecuentes de COCE.

Carcinoma oral de células escamosas de células fusiformes (sarcomatoide, SpCC). Es variante de COCE, que se presenta de manera regular en el tracto aerodigestivo superior con predilección por los hombres que tienen antecedentes de tabaquismo. Histológicamente SpCC se presenta al microscopio como un tumor bifásico caracterizado por láminas de células fusiformes y/o pleomórficas, generalmente mezcladas con componente de carcinoma invasivo. (27,35)

Carcinoma oral de células escamosas basaloide. Esta variante se destaca por la asociación que existe entre el componente basaloide y el escamoso, dicho componente tiene 4 características principales:

1. El crecimiento celular de forma lobular cercano a la superficie de la mucosa seguido de,
2. Células pequeñas con poco citoplasma,
3. Núcleos hipercromáticos sin nucléolos y,
4. Presencia de espacios quísticos que contienen necrosis, los que se tiñen con ácido periódico de Schiff, a la que se le conoce como “necrosis tipo comedo”

Es común encontrar hialinización del estroma, epitelio superficial displásico y células dispuestas en patrón mosaico. (27)

Carcinoma oral de células escamosas adenoideo. Variante poco frecuente del COCE que se caracteriza por poseer un patrón de crecimiento lobular de células escamosas que contiene áreas alveolares pseudoglandulares revestidas por una capa basal de células poligonales que contiene una luz central de queratinocitos desprendidos y células de aspecto mucosecretor. (27)

Carcinoma oral de células escamosas adenoescamoso. Se define como una lesión compuesta de origen glandular que posee características histológicas de: carcinoma ductal *in situ*, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma mixto; se caracteriza por la formación de puentes de queratina, queratinización celular, arreglos celulares en forma de mosaico y presencia de mucina intracitoplasmática con presencia de estructuras de aspecto distal. (27)

Carcinoma oral de células escamosas papilar. Caracterizado por la proyección pailar de tallos fibrovasculares revestidos de epitelio displásico con grosor variables. (27)

La invasión perineural y endoneural son factores que afectan el pronóstico general y la supervivencia de los pacientes que presentan COCE, ya que la invasión perineural y endoneural significa la diseminación de las células tumorales hasta la base del cráneo, por la facilidad que tienen las células tumorales de diseminarse fácilmente a través del nervio y los tejidos circundantes. La invasión perineural, específicamente, se ha relacionado estrechamente con la recurrencia regional y la metástasis a distancia. (14,36)

La supervivencia a cinco años fue del 53 % durante el período de 1975 a 1977 y aumentó al 63 % entre 1999 y 2005. (36)

4.7 Tratamiento

El tratamiento para seguir en los carcinomas orales, son personalizados, pues deben ser elegidos caso a caso y dependen de varios factores como del tamaño y localización del tumor primario, del estado de los ganglios linfáticos, presencia o ausencia de metástasis a distancia, o incluso, de los deseos del propio paciente y de la capacidad que tenga para tolerar el tratamiento. Por otra parte, dicho tratamiento tiene que ser multidisciplinario; la participación de varias especialidades es vital para el mejor desenlace según sea el caso. (5,33,34)

En el proceso de elección de tratamiento no se deben perder de vista los objetivos esenciales de la terapia: curar la enfermedad, preservar o restaurar la función, minimizar secuelas de tratamiento y prevenir la aparición de segundos tumores primarios. Actualmente la cirugía y la radioterapia son las modalidades de primera elección. (5)

4.7.1 Cirugía

En la actualidad es posible reseca técnicamente casi cualquier tumor de la anatomía, sin embargo, no se debe perder atención en la calidad de vida que tendrá el paciente después de la cirugía con márgenes de seguridad. (34,37)

El manejo de adenopatías cervicales está dominado por la intervención quirúrgica, la remoción del tejido que presenta metástasis es frecuente el primer paso en el tratamiento. (5,30,38)

Con la intención de mantener las principales funciones de la cavidad oral, la extirpación de lesiones de gran tamaño en el territorio maxilofacial implica la necesidad de reconstrucción, con esto se pretende mantener o mejorar la calidad de vida del paciente, permitiéndole hablar, comer, deglutir, etc. (30,38)

4.7.2 Radioterapia

La radioterapia consiste en dirigir rayos de alta frecuencia a una zona cuyo tamaño y volumen se determina por adelantado, esto ayuda erradicar al cáncer en un área específica. (21,37)

Pese a que la radioterapia se efectúa en una zona específica, la destrucción de las células tumorales llega a afectar las células normales de los tejidos, ya sea cabello, mucosa o glándulas salivales (37)

Existen diferentes tipos de radioterapia, la radioterapia radical, que permite mantener el órgano afectado (lengua, mandíbula) y conservar con ello la función; la radioterapia adyuvante, la cual se beneficia de un abordaje quirúrgico previo y por último la radioterapia paliativa, que está dirigida para pacientes en estadios muy avanzados no candidatos a tratamiento oncológico radical. (5)

4.7.3 Quimioterapia

La quimioterapia se fundamenta en el uso de medicamentos en contra del cáncer suministrado por vía intravenosa, por si sola esta terapia no presenta un resultado esperanzador en el control del paciente con carcinoma oral de células escamosas, pero su uso tiene por objeto erradicar la enfermedad micrometastásica después del tratamiento local. (30)

4.8 Factores pronóstico

Los factores pronóstico, a diferencia de los factores de riesgo, no son los que condicionan la probabilidad de presentar COCE. En cambio, los factores pronóstico para COCE son aquellos que predicen el curso clínico que tendrá el paciente. La determinación de dichos factores es de gran interés para la prevención secundaria y terciaria en el curso clínico de la enfermedad. (39)

En la práctica clínica es preciso tener amplio conocimiento de los factores pronóstico de cada paciente para tomar decisiones asertivas respecto al tratamiento y poder informar al paciente el futuro de su padecimiento, ya sea invalides, abordaje diagnóstico-terapéutico, recurrencias o incluso la muerte. (7,39)

4.8.1 Edad y genero

Pacientes en el grupo de edad de menos de 40 años presentan tumores asociados a infección por VPH lo que implica un mejor control local y por lo tanto un mejor pronóstico. En cambio, en el grupo de edad superior a los 70-75 años, la supervivencia es notablemente menor que el resto de las edades ya que la presencia de tumor está relacionado a consumos de alcohol-tabaco. (7,30)

El género presenta un discutible valor pronóstico, muchos autores describen que no hay diferencia alguna entre ambos géneros mientras que otros, destacan el género femenino por tener una tasa de supervivencia más baja, esto relacionado a el retraso en la iniciación de un tratamiento y una menor respuesta al tratamiento. (14)

4.8.2 Diagnostico tardío

Pese a las mejoras en la terapéutica utilizada, la supervivencia de los pacientes con COCE no presentan una mejora significativa, el 50% de los pacientes no sobreviven a los 5 años; esta tasa de supervivencia mejora hasta en un 81% de éxito en pacientes diagnosticados en estadios iniciales. (30)

El reconocimiento de la enfermedad en estadios tempranos permite elevar la tasa de supervivencia, la supervivencia en estadios precoces ronda en el 80% y 90%. Desafortunadamente el COCE es comúnmente detectado en estadios avanzados, solo un 34% de los casos es detectado en estadios tempranos y el 66% se diagnostica en estadios avanzados, implicando así un peor pronóstico. (9,30)

El COCE por su localización anatómica es uno de los pocos cánceres que pueden ser detectados en sus primeros estadios, los signos claves son ulceración, induración, infiltración, sangrado y presencia de nódulos, por lo tanto, el diagnóstico precoz es el principal factor para lograr un pronóstico favorable del mismo. (9,13)

La detección temprana y el diagnóstico precoz pueden disminuir la mortalidad de la enfermedad y la agresividad del tratamiento, el cual se asocia a la pérdida de diferentes funciones, ya sea masticación, fonación, deglución, gusto, habla, etc.; también hay posibilidad de permanecer con desfiguros faciales, que pueden llevar a la depresión por la escasa calidad de vida. (33,36)

4.8.3 TNM (Tumor, nódulos linfáticos y metástasis) boca, labio y lengua

La determinación del estadio en el que se encuentra la lesión representa el factor pronóstico de mayor relevancia, ya que ayuda al médico a decidir cuál es el mejor tratamiento y predecir la probabilidad de recuperación. El sistema TNM cuenta con diferentes descripciones de estadios según los distintos tipos de cáncer, para el desarrollo de esta investigación es prudente describir los sistemas TNM de cáncer oral, cáncer orofaríngeo. (40,41)

El sistema de estratificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es el que se utiliza con más frecuencia, este cuenta con 3 elementos clave que también son los elementos que le dan las siglas:

- **T:** Hace referencia a la extensión del tumor y su ubicación

- **N:** Nos indica la propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes.
- **M:** Dictamina la propagación a sitios distantes (metástasis)

Es preciso mantener la actualización continua que se le realiza el TNM, en el 2017 se publicó la octava edición del manual de estadiaje, no fue hasta el 2018 que se comenzó la implementación de esta actualización. (42)

Los cambios incluidos en la 8° edición de TNM incluyen:

- La integración de la profundidad de la invasión en el elemento T. (42,43)
- Se le ha dado lugar a la valoración del VPH, separando los tumores de orofaringe causados por el virus, de aquellos que no están ligado al mismo. (44)
- La disección de ganglios o la usencia de ella, proporciona diferente estadiaje. En el elemento N, se abren 2 categorías: clínica y patológica, siendo clínica la ausencia de disección en ganglios y patológica la presencia de disección. (44)
- Adición de la extensión extranodal (ENE) del tumor en el elemento N. (43,44)
- A la hora de presentar los estadios, se toma en cuenta la invasión de estructuras adyacentes como hueso cortical mandibular o maxilar, invasión de nervio alveolar inferir, así como piso de boca o la piel de la cara. (43,44)

Los números y letras después de la T, N y M proporcionan más detalles sobre cada uno de estos factores. (40,41)

En cavidad oral, la letra **T** tiene los siguientes valores:

TX	No se puede evaluar el tumor primario
Tis	Hace referencia a un estadio llamado carcinoma in situ. Este es un cáncer muy incipiente en el que las células

	cancerosas se detectan solo en 1 capa de tejido dentro del epitelio.
T1	El tumor mide 2cm o menos en su mayor dimensión. El tumor ha invadido los tejidos circundantes hasta una profundidad de 5mm o menos; esta se denomina profundidad de invasión.
T2	El tumor mide 2 cm o menos, y la profundidad de la invasión está entre 5 y 10 mm. O el tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm, y la profundidad de la invasión es 10 mm o menos.
T3	El tumor mide más de 4 cm o es algún tumor con una profundidad de la invasión mayor que 10 mm.
T4	Esta es una enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
T4a (labio)	El tumor se originó en el labio, pero ha invadido el hueso o se ha diseminado al nervio alveolar inferior de la boca, el piso de la boca o la piel del rostro
T4a (cavidad oral)	El tumor ha invadido las estructuras cercanas de la boca, como la mandíbula, los senos nasales o la piel del rostro
T4b	El tumor ha invadido los músculos y los huesos que forman la boca o la base del cráneo y/o recubre las arterias internas.

Tabla1. Valores T en cáncer de cavidad oral. (40,41)

En orofaringe la sigla T representa los siguientes valores:

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
-----------	--

Tis	Describe un estadio llamado carcinoma (cáncer) in situ. Este es un cáncer muy incipiente en el que las células cancerosas se detectan solo en 1 capa de tejido.
T1	El tumor mide 2 centímetros (cm) o menos en su mayor dimensión
T2	El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm.
T3	El tumor mide más de 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis, que es el colgajo de cartílago que desvía la comida hacia el esófago.
T4a	El tumor ha invadido la laringe, el músculo de la lengua, los músculos de la mandíbula, la bóveda de la boca o el hueso de la mandíbula.
T4b	El tumor ha invadido los músculos y huesos de la región de la boca; la nasofaringe, que es la vía de pasaje de aire en la parte superior de la garganta detrás de la nariz; o la base del cráneo, o el tumor recubre la arteria carótida.

Tabla 2. Valores T en cáncer de orofaringe. (40,41)

El parámetro T como factor pronóstico nos indica que los valores de T1 y T2 tienen una supervivencia media, ya que se habla de lesiones que no superan los 4cm, ni presentan metástasis ganglionares o a distancia. (33,42,43)

En cambio, los valores T3 en adelante cuentan con un peor pronóstico, teniendo 1.89 más riesgo de muerte, lesiones que superan los 4 cm e infiltraciones a tejidos circundantes. (30,33,42,43)

Estadísticamente la supervivencia global a 5 años es 81% en T1, 64.3% en T2, 51.8% en T3 y 39.1% en T4. (45)

Como lo mencionábamos con anterioridad, ahora para categorizar la N en el sistema TNM se utilizan 2 métodos, el clínico y el patológico. En el caso donde

al paciente no se le ha realizado una disección en el cuello se utiliza la N clínica y la N patológica se usa en lo caso donde ya se ha realizado una disección de ganglios linfáticos. (40)

Es preciso mencionar que cuando el cáncer se ha diseminado a través de un ganglio linfático y dentro de los tejidos circundantes, se denomina extensión extranodal (extranodal extensión, ENE), el cual ya tiene valor en la actualización del 2017 del TNM. (40)

Dicho esto, en cáncer de cavidad oral y de orofaringe clínico (sin disección de ganglios linfáticos) la sigla N presenta los siguientes valores:

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales
N1	El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide 3 cm o menos. No hay ENE
N2a	El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm. No hay ENE
N2b	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE
N2c	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático a cualquiera de los dos lados del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE
N3a	El cáncer detectado en los ganglios linfáticos mide más de 6 cm. No hay ENE
N3b	Hay ENE en ningún ganglio linfático

Tabla 3. Valores N en cáncer de cavidad oral y orofaringe sin disección de ganglios linfáticos.

En cavidad oral y orofaringe patológico (con disección de ganglios linfáticos) la N refiere:

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay evidencia de cáncer en los ganglios linfáticos regionales
N1	El cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer detectado en el ganglio mide 3 cm o menos. No hay ENE
N2a	El cáncer se ha diseminado a 1 ganglio linfático y mide 3 cm o menos, pero hay ENE. O el cáncer se ha diseminado a un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm, pero menos de 6 cm, y no hay ENE
N2b	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE
N2c	El cáncer se ha diseminado a más de 1 ganglio linfático a cualquiera de los dos lados del cuerpo y ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE
N3a	El cáncer detectado en los ganglios linfáticos mide más de 6 cm. No hay ENE
N3b	Hay ENE en un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide más de 3 cm. O el cáncer se ha diseminado a muchos ganglios linfáticos y al menos 1 tiene ENE

Tabla 4. Valores N en cáncer de cavidad oral y orofaringe con disección de ganglios linfáticos.

El elemento N es el factor pronóstico más importante del sistema TNM, la literatura lo reconoce como el factor más relevante en la predicción de la sobrevida del paciente, la malignidad del tumor, metástasis agresiva y la poca diferenciación de las células. (7,30,42)

La supervivencia global a 5 años en la categoría N0 y Nx es de 74.2%, en la categoría N1 es de 63%, en N2 es de 47.6% y N3 de 23.5%. (40) Se encontró literatura que refiere una supervivencia del 90% en pacientes sin ganglios positivos y una drástica caída al 50% después de presentar 1 o más ganglios positivos unilateralmente y una reducción del 75% de la sobrevida global al presentar ganglios positivos bilaterales. (7,30)

Otro factor pronóstico que le compete a la categoría N es la extensión extranodal (ENE), la cual si está presente revela la malignidad y agresividad del tumor y también predice la metástasis distante y con ello disminuye la sobrevida del paciente. (36)

La M referenciando a la metástasis solo cuenta con 2 valores, sin importar la localización del cáncer.

- M0: El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo
- M1: El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo

Según se le asignen valores a cada una de las letras del sistema, se podrá realizar el estadiaje:

En cavidad oral:

Estadio 1	El tumor mide 2 centímetros (cm) o menos y la profundidad de la invasión mide 5 milímetros (mm) o menos. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T1, N0, M0).
Estadio II	El tumor mide 2 cm o menos, y la profundidad de la invasión está entre 5 y 10 mm. O el tumor mide más de 2 cm, pero

	<p>menos de 4 cm, y la profundidad de la invasión es 10 mm o menos. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T2, N0, M0).</p>
Estadio III	<p>Se aplica alguna de las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tumor mide más de 4 cm o es algún tumor con una profundidad de la invasión mayor que 10 mm. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T3, N0, M0). • El tumor tiene cualquier tamaño, pero no ha invadido las estructuras cercanas de la cavidad oral. Hay cáncer en un solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y el cáncer mide 3 cm o menos. No hay ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1–T3, N1, M0).
Estadio IVA	<p>Se aplica alguna de las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tumor ha invadido las estructuras cercanas de la boca, como la mandíbula, los senos nasales o la piel del rostro. El cáncer se ha diseminado a un ganglio linfático, es solo 1 ganglio del mismo lado que el tumor primario y el cáncer mide 3 cm o menos, sin ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4a, N0 o N1, M0). • El tumor puede ser pequeño o puede haber invadido estructuras cercanas. El cáncer se ha diseminado a 1 o más ganglios linfáticos, pero ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1–T4a, N2, M0).
Estadio IVB	<p>Se aplica alguna de las siguientes opciones:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • El tumor tiene cualquier tamaño. El cáncer se detectó en un ganglio linfático y mide más de 6 cm, pero no hay ENE; o hay ENE en algún ganglio linfático. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0). • El tumor ha invadido los músculos y los huesos que forman la boca o la base del cráneo y/o recubre las arterias internas. El cáncer puede comprometer a los ganglios linfáticos, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4b, cualquier N, M0)
Estadio IVC	El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1)

Tabla 5. Estadaje de cáncer de cavidad oral.

En orofaringe el estadiaje es el siguiente:

Estadio 0	No hay carcinoma in situ, sin diseminación a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo (Tis, N0, M0).
Estadio I	El tumor mide 2 cm o menos de tamaño, pero el cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T1, N0, M0)
Estadio II	El tumor mide entre 2 cm y 4 cm, pero el cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T2, N0, M0).
Estadio III	Se aplica alguna de las siguientes opciones: <ul style="list-style-type: none"> • El tumor mide más de 4 cm o se ha diseminado a la epiglotis, pero el cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a otras partes del cuerpo (T3, N0, M0).

	<ul style="list-style-type: none"> El tumor no ha invadido a los tejidos cercanos, excepto la epiglotis. El cáncer se encuentra en 1 solo ganglio linfático del mismo lado que el tumor primario y mide 3 cm o menos, sin ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1–T3, N1, M0)
Estadio IVA	<p>Se aplica alguna de las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> El tumor ha invadido la laringe, el músculo de la lengua, los músculos de la mandíbula, la bóveda de la boca o el hueso de la mandíbula. El cáncer puede haberse diseminado a 1 ganglio linfático, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4a, N0 o N1, M0). El tumor puede ser pequeño o puede haber invadido las estructuras cercanas, como la laringe, los músculos de la lengua o la mandíbula, la bóveda de la boca o el hueso de la mandíbula. El cáncer se ha diseminado a 1 o más ganglios linfáticos, pero ninguno mide más de 6 cm. No hay ENE. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T1– T4a, N2, M0)
Estadio IVB	<p>Se aplica alguna de las siguientes opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> El tumor tiene cualquier tamaño. El cáncer se detectó en un ganglio linfático y mide más de 6 cm, pero no hay ENE; o hay ENE en algún ganglio linfático. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0). El tumor ha invadido los músculos y huesos de la región de la boca; la nasofaringe, que es la vía de pasaje de aire en la parte superior de la garganta detrás de la nariz; o la base del cráneo, o el tumor

	recubre la arteria carótida. Los ganglios linfáticos pueden estar o no comprometidos. El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4b, cualquier N, M0).
Estadio IVC	El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1).

Tabla 6. Estadía de cáncer en orofaringe.

Los estadios I y II son considerados estadios iniciales por las respectivas características que reciben de T1, T2 y N0, diámetro inferior a 4cm, no presentar metástasis ganglionares ni a distancia y profundidad de invasión no mayor a 10mm, por ende, se consideran los estadios con mejor pronóstico, teniendo el 77% de supervivencia a 5 años en estadio I y 70% en el estadio II. (42,44)

El pronóstico va decayendo según avanzamos en el estadio, el estadio III presenta una supervivencia a 5 años del 42% y un 24% para el estadio IV, cabe recalcar que las características de estos estadios son: tumores con diámetro mayor a 4cm, profundidad de invasión superior a los 10mm, 1 metástasis ganglionar, sin metástasis a distancia. (36,44)

Se le considera a IVA, IVB y IVC como estadios avanzados del COCE, la supervivencia a 5 años de estos pacientes no supera el 30%, en estos casos se habla de tumores que presentan invasión a estructuras adyacentes, como la piel, el hueso cortical, músculo, etc. (40,41)

Dentro de la clasificación y estadía del tumor existe un concepto que describe la lesión de manera histológica, describiendo el grado (G) de diferenciación que presenta las células. El tumor se va a clasificar según el área menos indiferenciada. (30,40,41)

GX	No se puede evaluar el grado
-----------	------------------------------

G1	Las células se asemejan más al tejido normal y están bien diferenciadas
G2	Las células están solo moderadamente diferenciadas
G3 y G4	Las células no se parecen al tejido normal y están poco diferenciadas

Tabla 6. Características de los diferentes grados de diferenciación.

En cuanto al valor pronóstico, la literatura no indica que entre más indiferenciado sea el tejido peor será el pronóstico ya que suele acompañarse con implicación de adenopatías cervicales y se relaciona con tumores más grandes y agresivos. (34)

Se establece que los carcinomas bien diferenciados tienen mejor pronóstico con una supervivencia global a los 5 años, contando con un 74%, seguido del moderadamente diferenciado con una supervivencia a los 5 años de 62%, en los tumores pobremente diferenciados, esta supervivencia cae al 42%. (30)

4.8.4 Virus del papiloma humano en carcinomas de orofaringe e istmo de las fauces

La portabilidad del VPH es un factor pronóstico importante y novedoso ya que ofrece a los pacientes un mejor pronóstico. Los cánceres de orofaringe que contienen ADN del VPH-16 suelen tener un mejor pronóstico que los que no contienen VPH-16. Debido a que los cánceres VPH-16 positivos tienen un mejor pronóstico que los cánceres de orofaringe VPH-16 negativos, se usan sistemas de estadificación diferentes. (41,46)

Cabe recalcar que la supervivencia a los 2 años, en los casos de VPH positivo es de 95%, mientras que en los casos con VPH negativo el porcentaje es el de 62%. (46)

Existe la hipótesis que justifican la mejoría en el pronóstico por la mejor respuesta inmune a nivel tumoral, la ausencia de campo de cancerización, el menor grado de hipoxia tumoral, la baja expresión de receptores de factores

de crecimiento epitelial (EGFR) y la mejor respuesta al tratamiento quimioterápico antitumoral, en VPH positivo. (7,46)

5. Marcadores moleculares, celulares y tisulares del carcinoma oral de células escamosas

El control del COCE representa un desafío para el personal de salud ya que es una patología difícil que tiene una gran tendencia a la invasión local, locoregional a ganglio linfáticos cervicales y a distancia. Unido a esto, los diferentes tratamientos habitualmente empleados conllevan a un empobrecimiento de la calidad de vida de estos pacientes, sin conseguir una mejora sustancial en las tasas de supervivencia. (11,30)

Con la intención de mejorar el pronóstico de los pacientes, las investigaciones se han orientado a la búsqueda y uso de marcadores biomoleculares que permitan al profesional de la salud predecir el comportamiento del tumor, la posible respuesta a la terapia, etc. por lo que, el estudio de inmunohistoquímica, en conjunto con el análisis histopatológico, han permitido la identificación de diferentes biomarcadores pronósticos. Con el fin de clasificar los biomarcadores, se dividirán según su función:

- **Aceleración y proliferación del ciclo celular.** Son el grupo de marcadores con mayor número de investigaciones que arrojan que la sobre expresión de EGFR está relacionado con mal pronóstico causado por la resistencia al tratamiento radioterápico. Otro marcador relevante es el oncogén erbB-1 el cual se encuentra sobre expresado en el 20% de los carcinomas orales. El oncogén erbB-2 sobre expresado en el 14% de los carcinomas orales incrementa el potencial de metástasis. (30)

Las ciclinas son esenciales en el control del ciclo celular. Su activación avanza el inicio del ciclo celular e incrementa la replicación. La CD1 que se encuentra sobre expresada un 39% de los COCE, tiene un papel importante en el proceso de malignización. (5,30)

Ki-67 tiene una estrecha relación con el grado histológico del COCE, altos índices de dicho marcador están relacionados con gravedad de la enfermedad, mal pronóstico y recaída. (5,30)

Bcl2/BAG1: La proteína antiapoptótica Bcl2 se encuentra regulada por la proteína p53. Forma parte del sistema de regulación que controla el ciclo celular y la inducción de la apoptosis. Altas concentraciones de Bcl2 pueden prevenir la inducción de varias formas de apoptosis dando lugar al desarrollo de carcinomas, favoreciendo la aparición de mutaciones y progresión tumoral. La función de la BAG1 es inversa a la de Bcl21 (30)

- **Supresión y apoptosis tumoral.** Como son p53/p63, p21/p27, Bcl-2, pRb y survivin. Marcadores de gran interés terapéutico y pronóstico. Siendo p53 el más nombrado por tener un pronóstico favorable cuando se encuentra sobre expresado; en cambio altos niveles de expresión en Bcl-2 se asocian a un mal pronóstico. La sobreexpresión de pRb está presente en un 58% de los COCE, esta desregulación da lugar a aberraciones de CD1 y CDK4, entre otras; mecanismo que es necesario para el desarrollo de cáncer oral y faríngeo.(11,30)

El p53 es factor importante en el control del ciclo celular, sus aberraciones son las más frecuentes en el cáncer oral, las cuales resultan en la pérdida de la función proapoptótica y por ende en un crecimiento continuo tumoral. (7,11)

Bax: Cofactor de p53 que actúa en la inducción de la apoptosis. Bajos niveles de Bax se han relacionado con mal pronóstico del carcinoma de células escamosas.(7,11)

- **Biomarcadores de hipoxia.** Como HIF-1 α , anhidrasa carbónica IX, GLUT-1 y EPOR, que se asocian a crecimiento tumoral agresivo y fracaso del tratamiento en varios tumores sólidos, tanto que la hipoxia tumoral es un factor importante que determina la respuesta del cáncer al tratamiento. (11,47)

- **Angiogénesis.** Con los marcadores VEGF, CD105 y Eph receptor tirosina kinasa. VEGF una citoquina multifuncional, que controla la angiogénesis y también actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales, realzando la expresión de bc12, Bc12 y VEGF. Estas regulan la expresión de la citoquina proangiogénica interleuquina 8. Se asocia a una disminución de la supervivencia global. (47)
- **Degradación y adhesión celular.** Como MMPs, CD44, Cadherina, Cateninas y Versican. El MMPs es el marcado más estudiado del grupo, ya que se piensa que su actividad es necesaria para la angiogénesis tumoral, invasión y diseminación metastásica, siendo su inhibidor específico una meta para potencial tratamiento del cáncer.(47)
- **Marcadores de invasión tumoral y potencial metastásico.** MMPs, metaloenzimas de zinc que se relaciona con el estadio del tumor. Cadherinas y cateninas, su expresión es inversamente proporcional a la diferenciación tumoral.

En la actualidad se conoce una gran paleta de biomarcadores que se han asociado a diferentes pronósticos, no obstante, siguen existiendo resultados contradictorios y poco contundentes en los diferentes estudios. Tabla 8. (30)

Biomarcadores	Función	Significancia/asociación
<i>TP53 (p53)</i>	regulación ciclo celular	Desciende supervivencia global
<i>CDKN2A (p16)</i>	Progresión ciclo celular	Desciende supervivencia global
<i>CDKN1A (p21)</i>	Regulación ciclo celular	Tumor génesis
<i>CDKN1B (p27)</i>	Progresión ciclo celular	Mal pronóstico
<i>MDM2</i>	regulación ciclo celular	Tumor génesis
<i>EGFR</i>	Proliferación celular, crecimiento	Metástasis linfáticas, curso clínico más rápido,

		objetivos de terapias genéticas
<i>ERBB2</i>	Proliferación celular, crecimiento	Curso clínico más rápido
<i>RARB</i>	Crecimiento celular y diferenciación	Desciende supervivencia global
<i>MYC</i>	Crecimiento celular, apoptosis	Progresión tumoral
<i>BCR-ABL1</i>	Regulación ciclo celular y diferenciación	Progresión tumoral
<i>RAS</i>	Señalización, crecimiento	Mal pronóstico
<i>CCND1</i>	Regulación ciclo celular	Metástasis linfática curso clínico más rápido
<i>STAT-3</i>	Señalización citoquinas, proliferación celular	Disminuye supervivencia
<i>VEGF</i>	Angiogénesis	Objetivo de terapias genéticas
<i>EBV</i>	Regulación ciclo celular	Diagnóstico y screening
<i>HPV</i>	Regulación ciclo celular, apoptosis	Mejora pronóstico, control local

Tabla 8. Biomarcadores en carcinoma oral de células escamosas.

6. Terapia dirigida en carcinoma oral de células escamosas. Un acercamiento relacionado a las capacidades adquiridas de las células tumorales

En el año 2000, Douglas Hanahan y Robert A. Weinberg hicieron público su artículo *The Hallmarks of Cancer*, donde después de una amplia investigación dieron a conocer seis características comunes en las células tumorales: la autosuficiencia de señales de crecimiento, evasión de estímulos que inhiben el crecimiento, resistencia a la muerte celular (apoptosis), el potencial de replicación ilimitado, la inducción de angiogénesis sostenida y la invasión de tejidos y metástasis. Para el año 2010, dicho artículo habría sido citado 6,352 veces. (48)

En año 2011, los autores mencionados con anterioridad presentaron el artículo Hallmarks of Cancer: The Next Generation, donde describieron dos nuevas características de la célula tumoral, la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la destrucción inmune; de igual forma, se expusieron dos características coadyuvantes: la promoción inflamatoria relacionada al tumor y la inestabilidad genética.

Gracias a la exploración de dichas capacidades podemos conocer la fisiopatología del cáncer, lo que ha generado un gran avance en varios ámbitos sobre el manejo de los pacientes con cáncer. De tal forma que por medio de estos avances es posible iniciar la búsqueda de blancos terapéuticos que ayuden a combatir de manera dirigida al cáncer.

Una vez establecida la enfermedad, en este caso COCE, es imprescindible conocer el pronóstico de esta. La determinación de un pronóstico es valorar y estimar las probabilidades en los diversos modos de evolución, de esta manera se puede predecir la evolución de la enfermedad en un paciente específico. (39)

La comprensión de los factores pronósticos se vuelve una tarea fundamental debido a que en muchos casos decidirá el tratamiento, las actividades terapéuticas y las preventivas, todo esto con el fin de modificar el pronóstico de la enfermedad. (39)

El instituto nacional del cáncer define a la terapia dirigida como la base de la medicina de precisión. Nos menciona que se trata de un tipo de tratamiento del cáncer que actúa sobre los cambios que promueven el crecimiento, la división y diseminación de las células cancerosas, con tratamientos prometedores que actúen sobre estos cambios o que bloqueen sus efectos. (49)

El reconocimiento de blancos terapéuticos es solo posible investigando y vislumbrando la fisiopatología del cáncer; en los próximos subtemas

explicaremos las características adquiridas de la célula tumoral las cuales son blanco de diferentes tratamientos específicos y exploraremos su valor pronóstico.

Para fines prácticos comenzaremos por desarrollar las características coadyuvantes que conducen a una célula normal en su transición a una célula tumoral, estos 2 eventos fundamentales son compartidos por todos los tipos tumorales: la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de mutaciones y la inflamación tumorigénica. (3)

6.1 Inestabilidad genética y mutación

El mal funcionamiento de componentes específicos como los genes cuidadores, está involucrado con el aumento en la mutabilidad en la célula. Esto representa el medio que permite que las poblaciones celulares sanas evolucionen a células premalignas consiguiendo así las capacidades adquiridas de la célula tumoral, las cuales se desarrollaran a lo largo del escrito.

En términos generales, el COCE surge de múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas desencadenadas por la exposición crónica a carcinógenos como el alcohol, el tabaco, las sustancias químicas tóxicas, las infecciones víricas y la inflamación; estas alteraciones genéticas incluyen deleciones, mutaciones puntuales, metilación del promotor y amplificación de oncogenes. (11)

El catálogo de defectos de estos genes cuidadores incluye aquellos cuyos productos están relacionados con: 1. La detección de daños en el ADN y la activación de la maquinaria de reparación; 2. La reparación directa del ADN dañado; 3. Inactivación o intercepción de moléculas mutagénicas antes de que hayan dañado el ADN. (3,11)

La pérdida de heterocigosidad (LOH) en los cromosomas 3p, 9p (inactivación de p16) y 17p (inactivación de p53) se correlaciona con la fase temprana de la carcinogénesis oral; así mismo, las alteraciones genéticas en los cromosomas

4q, 8p, 11q y 13q se correlacionan con la carcinogénesis oral de fase tardía. El análisis reciente de aberraciones en el número de copias de ADN y la pérdida de heterocigosidad en todo el genoma revelaron que las regiones 4q, 8p, 9p y 11q desempeñan un papel vital en la supervivencia específica de los pacientes con COCE. (11,47)

Informes recientes indican que p16, protocadherina FAT1, p53, caspasa-8, PI3K, Notch1, histona-lisina N-metiltransferasa 2D (KMT2D), la proteína de dominio SET de unión al receptor nuclear 1 (NSD1) y H-ras son genes frecuentemente mutados en el carcinoma de células escamosas (CCE) de cabeza y cuello, incluido el COCE. FAT1 regula la migración y la invasión de las células de COCE a través de la localización de β -catenina. (11)

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR está asociada con el crecimiento tumoral, la supervivencia, la metástasis y la resistencia al tratamiento en el COCE. (11)

6.2 Promoción inflamatoria relacionada al tumor

La inflamación crónica puede ser causa o consecuencia de la transformación neoplásica, si la inflamación es promovida por ciertas condiciones infecciosas o no infecciosas es percibida bajo la vía extrínseca y se considerara causa de la transformación neoplásica; por otra parte, la transformación neoplásica puede activar la vía intrínseca, alterando genéticamente la célula con el fin de promover la inflamación desde el tumor. La inflamación promueve la iniciación tumoral al generar un estrés genotóxico, que favorecen nuevas mutaciones es por esto que alrededor de 25% de los tumores tiene su origen en un estado inflamatorio crónico previo, con origen infecciosos o aséptico. (1,11,25)

Así mismo el sistema inmune juega un rol crucial en la tumorigénesis, en tanto que puede actuar como antagonista del crecimiento tumoral o estimulador. (50)

Son las células del sistema inmune las principales responsables de la inmunovigilancia tumoral y la eliminación de los clones tumorales. No obstante, durante este proceso la inflamación crónica genera un ambiente mediado por macrófagos, células reguladoras T y neutrófilos, provocando así, la supresión de la destrucción inmunitaria del tumor y la contribución en la tumorigénesis, también producen factores que promueven el crecimiento tumoral en todas sus etapas. (3,50)

Las células que intervienen en la inflamación promueven el desarrollo, avance y metástasis del cáncer produciendo citocinas promotoras de tumores. La inflamación pueda alterar el microambiente tumoral induciendo el crecimiento, sobrevida y factores proangiogénicos. Puede, de igual manera, alterar la matriz extracelular promoviendo la angiogénesis, la invasión y la metástasis. (11,51)

Adicionalmente, las células inflamatorias pueden liberar sustancias químicas, especialmente especies reactivas de oxígeno, que son activamente mutagénicas para las células cancerosas cercanas, acelerando su progresión a estados de mayor malignidad. (51)

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una enzima proinflamatoria que convierte ácido araquidónico en prostaglandinas, promoviendo la invasión y la metástasis de las células del COCE. La expresión de COX-2 es un factor pronóstico independiente por inmunohistoquímica. Adicionalmente, la sobreexpresión de IL-6 -que es una citoquina pleiotrópica- en las células del COCE es predictor de una mala respuesta a la quimio/radioterapia y de mal pronóstico. (11,47)

6.3 Autosuficiencia de señales de crecimiento

Las células normales de los tejidos sanos del cuerpo humano requieren de señales de crecimiento para entrar de un estado inactivo a un estado proliferativo activo, este proceso está regulado de manera cautelosa para no

perder la homeostasis del tejido. Parte de esta homeostasis se consigue con la controlada producción y liberación de señales que promueven el crecimiento y la división celular dándole a la célula la capacidad de dividirse de manera limitada según se requiera. (51,52)

En la célula tumoral hay una pérdida total de la homeostasis del tejido, se pierde la regulación de la entrada de la célula al ciclo celular, teniendo como resultado la característica alta tasa de proliferación, así como la pérdida de la arquitectura y función de la célula. (51)

En una célula normal, el proceso inicia con la estimulación por factores de crecimiento (FC) extramebranales transmitidos por los receptos de factores de crecimiento extracelulares, que contiene comúnmente dominios de tirosina quinasa intracelular; en consecuencia, se activan diferentes vías de señalización intracelular que regulan la progresión a través del ciclo celular y el crecimiento de la célula. Para que la célula normal pase a ser una célula tumoral, necesita concretar un estado de proliferativo activo continuo anormal, es decir, proliferación ilimitada, lo cual es conseguido por mutaciones en los genes involucrados en las vías de señalización. (3)

La célula tumoral posee diferentes mecanismos dentro y fuera de ella que le permiten llegar al estado proliferativo activo, así como: la síntesis de sus propios FC, la estimulación de las células vecinas para la formación de ligandos similares a los FC que estimulan a la célula tumoral, la expresión de nuevos receptores de membrana que transmiten las señales proliferativas del exterior, el aumento de receptores tirosina-quinasa en la superficie, lo que las hace hipersensibles; también pueden presentar mutaciones en los receptores de la superficie o en las proteínas de las vías de señalización. (3,50,52)

La familia de factores de crecimiento epidérmicos (EGF) son receptores tirosina-quinasa transmembranales que comprenden al factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico

Humano 1 (HER1), HER2, HER3 y HER4, que están relacionados con la progresión de gran variedad de tumores, incluyendo los de cabeza y cuello. (3,11,53)

La bibliografía menciona que hay una marcada correlación entre la expresión de EGFR, EGFR fosforilado, HER2 o HER4 y la escasa supervivencia de los pacientes que presentan COCE. (1,11)

La sobre expresión de ciclina D1, regulador del ciclo celular de G1 a la fase S, también indica baja supervivencia. C-Met es otro receptor tirosina-quinasa transmembranal que se asocia con bajo pronóstico en los pacientes con COCE. (11,47)

6.4 Evasión de estímulos que inhiben el crecimiento

Las mutaciones y cambios en los procesos de estimulación por factores de crecimiento a la célula resultan en una señalización proliferativa sostenida, aunque no necesariamente en proliferación incontrolada. Los genes supresores de tumor son genes que codifican proteínas que regulan la efectividad de los puntos de control que regulan el ciclo celular, logrando así bloquear la proliferación incontrolada de la célula tumoral. (1,52)

Con el fin de continuar con la proliferación ilimitada, la célula tumoral evade los mecanismos de regulación: mutando, eliminando o metilando a los genes involucrados en la regulación del ciclo celular, logrando así: reducir la efectividad de los puntos de control, las vías de retroalimentación negativa de las cascadas de señalización celular y de los mecanismos de reparación del ADN. (1,11)

Una de las proteínas guardianas del genoma más estudiadas es la p53, ya que juega un rol muy importante en la regulación del ciclo celular y la disponibilidad energética para su progresión, la reparación del ADN y su fidelidad a la hora de ser replicado y la apoptosis. Gracias a la actividad de la p53 es posible iniciar los mecanismos de reparación del ADN o la inducción de apoptosis si

el daño es irreparable. No es entonces una sorpresa que dicha proteína se encuentre mutada o ausente en alrededor del 50% de los tumores en general, 60%-80% en COCE y cerca del 10% en las displasias orales. La consecuencia de la afección de p53 es la libre progresión del ciclo celular y la acumulación de mutaciones. (1,11)

6.5 Resistencia a la muerte celular

La muerte celular programada representa una defensa natural en contra del desarrollo del cáncer, ya que la apoptosis es un proceso biológico natural que tiene como función primordial programar la muerte de las células que presentan daño irreparable en el ADN. Esto permite mantener la homeostasia en tejido en tanto que regula el número de células, su funcionalidad y su arquitectura. (2,51,52)

El proceso de la apoptosis se puede dividir en 2 clases de componentes, los sensores y los efectores. Los sensores son responsables de monitorear el ambiente intra y extracelular, en busca de condiciones normales o anormales que conlleven a decidir si la célula vive o muere. Estas señales regulan la segunda clase de componentes que actúan como efectores. (52)

La apoptosis puede ser iniciada por diversos estímulos, ya sean señales intra o extracelulares, lo que confluye en vías moleculares comunes que concluyen con la activación de un grupo de cisteínas proteasas llamadas caspasas, las cuales son las encargadas de llevar a cabo la degradación celular. (1,3,51)

La vía extrínseca, muerte iniciada por el receptor, se activa en a la membrana plasmática producto de la unión del factor de necrosis tumoral (TNF) con los receptores, activando caspasa 8 y 3 como consecuencia. (3)

La vía intrínseca o mitocondrial, se activa por señalizaciones internas y se regulan por proteínas de la familia Bcl-2, conformada por proteínas que inhiben la apoptosis, anti-apoptóticas (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W) y otras que la promueven, pro-apoptóticas (Bax, Bak, Bid, Bim), a su vez las proteínas pro-apoptóticas

promueven la liberación de citocromo *c* y por ende la activación de la caspasa 9 y 3. Su balance permite la supervivencia o la muerte celular ante estímulos apoptóticos. (3,51)

La evasión de la apoptosis posibilita a la célula tumoral una supervivencia más larga, lo que le permite acumular mutaciones. (11)

Los mecanismos desarrollados por la célula tumoral para evadir la apoptosis son:

1. La alteración en el balance de proteínas pro y anti-apoptóticas.

La sobreexpresión de Bcl-2 (proteína anti-apoptótica) y reducción en los mediadores pro-apoptóticos como Bim, Bax, Bid, Bak. (1)

Por ello la sobreexpresión de Bcl-2 está estrechamente relacionada con el mal pronóstico de los pacientes con COCE. Por el contrario, los casos con sobreexpresión de Bax o Bak exhiben una marcada mejoría en el pronóstico que aquellos sin la expresión de Bax o Bak. (11)

2. Disminución de la actividad de las caspasas.

Survivina es un miembro del inhibidor de la familia de proteínas de apoptosis (IAP) e inhibe la apoptosis al suprimir la actividad de caspasa 3, 7 y 9, que se expresa en el citoplasma de los queratinocitos orales humanos normales. (11,47)

Se ha observado la translocación de la survivina por acetilación en las células COCE. La tinción nuclear de survivina se asocia con el estadio clínico y el mal pronóstico en los pacientes con COCE. (11,47)

3. Falla en la señalización del receptor de muerte.

La pérdida de la ya mencionada p53 juega un papel importante en la resistencia a la muerte celular programada, ya que la correcta actividad de

esta proteína induce la apoptosis en caso de que se produzca una alteración importante alteración en la replicación del ADN durante la mitosis. (3,13,52)

6.6 Potencial de replicación ilimitado

La mayoría de las células normales de los tejidos sanos del cuerpo tienen un potencial de replicación limitado conocido como 'límite de Hayflick'. Una vez alcanzado el número límite de replications la célula puede entrar en dos estados no-proliferativos: la senescencia y la muerte programada. Este límite está determinado por el acortamiento de los telómeros.(3,51,52)

Los telómeros son secuencias 5'-TTAGGG-3' de ADN repetidas en tándem presente en los extremos lineales de cromosomas, que se acortan progresivamente en cada división celular; estos elementos están unidos a proteínas específicas, incluidos los factores de repetición teloméricos 1 y 2 (TRF1 y TRF2), factor nuclear 2 que interactúa con TRF1 (TIN2), proteína activadora represora 1 (RAP1), protección de los telómeros (POT1) y la proteína que interactúa con POT1 (TPP1). (11)

El 85%-90% de las células tumorales tiene la capacidad de expresar de manera funcional la enzima telomerasa, la cual mantiene a los telómeros estables agregando segmentos repetitivos en los extremos del ADN telomérico, evitando así su acortamiento y progresión a la senescencia o apoptosis. (2) La actividad de la telomerasa está regulada por la expresión de la telomerasa transcriptasa inversa (hTERT), como subunidad catalítica de la telomerasa. Los altos niveles de expresión en hTERT están involucrados en la carcinogénesis oral, en su fase temprana y en efectos desfavorables en pacientes con COCE. (11)

Los telómeros juegan un papel crucial en la tumorigénesis y la progresión del COCE. La disfunción de los telómeros es un predictor de radio resistencia en células COCE. La inmunopositividad de TRF2, que interactúa con los extremos

distales de los cromosomas para proteger los telómeros, es un marcador de mal pronóstico. (11)

6.7 Introducción de angiogénesis sostenida

Así como los tejidos normales del cuerpo humano necesitan de nutrientes, oxígeno y una vía de evacuación para desechos metabólicos, entre ellos, dióxido de carbono; los tumores también necesitan de estos beneficios que favorecen el crecimiento tumoral y la metástasis. (51)

Estos requerimientos son cubiertos por la inducción de angiogénesis sostenida. En los tejidos normales existe un balance entre moléculas anti y pro angiogénicas, pero la pérdida de este balance -como sucede en el cáncer-, favorece el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de células precursoras endoteliales. (3)

El proceso de angiogénesis es iniciado por dos condiciones que la estimulan, la condición de hipoxia local es la más común; esta conlleva a la activación del Factor Inducible por Hipoxia (HIF1 α), por otra parte, se encuentra la activación constitutiva de este mismo factor de transcripción por alteraciones genéticas. En ambos casos el resultado es la producción y secreción del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF). (47)

Los niveles de expresión de algunos miembros de la familia del VEGF (como son VEGF-A, -C o -D) están estrechamente relacionados, no solo con la angiogénesis y linfangiogénesis, sino con el mal pronóstico en pacientes con COCE. (11,47)

6.8 Invasión de tejidos y metástasis

Para este momento la célula tumoral ha podido suministrarse señales de crecimiento, evadiendo los estímulos que inhiben el crecimiento y resistiendo la muerte celular; ya le es posible replicarse de manera ilimitada y obtiene los nutrientes y la oxigenación por medio de la angiogénesis antes mencionada, deviniendo de esta manera su forma detectable: el tumor.

Pero ¿Qué hace posible que la célula tenga la posibilidad de viajar hacia otras partes del cuerpo y crear nuevos tumores sólidos, causando así el 90% de las muertes por cáncer?

La invasión y la metástasis es un proceso complejo que consta de varias etapas y es logrado por pocas células del tumor primario. Las dos principales fases de la metástasis incluyen, la correcta propagación de las células tumorales y la exitosa colonización del nuevo tejido diana al que llega la célula tumoral. (51)

Para lograr la propagación de las células tumorales, es necesario que la célula se vuelva móvil y pueda migrar fuera del tumor primario, a este proceso se le conoce como Transición Epitelio-Mesenquimática (TEM). Durante la TEM las células sufren mutaciones, como la disminución de la expresión de E-cadherina en carcinomas, una proteína fundamental en la adhesividad con otras células y con la matriz extracelular (MEC), como consecuencia de esta baja, las células tumorales pierden el anclaje al epitelio, la presencia de este evento en pacientes con COCE refiere un mal pronóstico. (1,3)

Siguiendo con las mutaciones en las moléculas de adhesión, las integrinas son moléculas cruciales para la adhesión mediando las interacciones en la matriz intercelular y la matriz célula-extracelular. La sobreexpresión de integrina $\alpha\beta6$ es un factor pronóstico clínico desfavorable en pacientes con COCE. Además, el pronóstico de los pacientes con expresión de integrina- $\alpha7$ es marcadamente peor que el de los pacientes sin expresión de integrina $\alpha7$. (11)

La célula tumoral continúa con cambios en su morfología, lo que le permite asemejarse a los fibroblastos, por otra parte, aumenta la expresión de enzimas que degradan la MEC y aumenta su motilidad, lo que favorece la invasión. (3)

Los siguientes pasos para establecer la metástasis son:

1. Interrupción de la membrana basal;

2. Adquisición de movimiento de células cancerosas e infiltración estromal;
3. Intravasación;
4. Migración intravascular o por medio de la vasculatura linfática, como es común en los pacientes que presentan COCE, en el COCE la metástasis ocurre principalmente a través de los ganglios linfáticos cervicales del hemisferio afectado; (13)
5. Extravasación;
6. El crecimiento de células cancerosas en los tejidos diana (pleura, tejido óseo, pulmones ganglios linfático e hígado) que crecen hasta desarrollar tumores macroscópicos (colonización) clínicamente detectables.

6.9 Reprogramación del metabolismo energético

Dentro de las condiciones normales del tejido, las células están en un ambiente aeróbico, que les permite procesar la glucosa, inicialmente en piruvato, dentro del citosol, y hasta su degradación completa a dióxido de carbono en la mitocondria. (3,51)

Las células tumorales son capaces de reprogramar el metabolismo de la glucosa y por lo tanto su producción de energía, limitando el metabolismo energético mayormente a glucolisis, lo que la conduce a un estado llamado “glucolisis aeróbica”, esto como respuesta al medio pobre en oxígeno, en conjunto se le conoce como efecto Warburg. (51,53)

El efecto Warburg implica la sobreexpresión de transportadores de glucosa (GLUT1), de lactato y la transcripción de isoenzimas de la ruta glucolítica. GLUT1 es una proteína transmembranal que regula el transporte y metabolismo de la glucosa, la elevada expresión de esta proteína se presenta en gran parte de los tumores malignos. En el COCE la sobre expresión de GLUT1 causa resistencia a la radio y quimioterapia, y por ende mal pronóstico. (1,11)

Por otra parte, el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF1 α), es un factor crucial relacionado con la energía celular, se ha relacionado la expresión de dicho factor con angiogénesis, linfoangiogénesis y el mal pronóstico del COCE. (11)

6.10 Evasión de la destrucción inmune

Como ya se ha mencionado, el rol del sistema inmune es crucial para el proceso de la tumorigénesis, en este apartado desarrollaremos la importancia de este sistema para el control de la progresión tumoral y como es que la célula tumoral logra evadir la destrucción inmune.

El papel del control inmunológico defectuoso de los tumores parece estar validado por los sorprendentes aumentos de ciertos cánceres en individuos inmunocomprometidos, se sabe que el reconocimiento y eliminación de los clones tumorales limita la formación del >80% de los tumores de etiología no viral. Cuando se desarrollan clones tumorales son normalmente detectados por mecanismos inmunológicos que incluyen al sistema innato y adaptativo. Los linfocitos, las células CD8 + T citotóxicas (CTL) sirven como células de inmunidad antitumoral en cooperación con células CD4 + T auxiliares tipo 1 (células Th1). (11,50,51)

Las células tumorales son reconocidas por las células inmunes por medio de la expresión de un patrón proteico distinto al expresado por células normales.

El reconocimiento de las células tumorales no es sencillo ya que, por ser células del mismo individuo, existe cierto grado de inmunotolerancia. En particular, las deficiencias en el desarrollo o la función de los linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+, los linfocitos T auxiliares Th1 CD4+ o las células asesinas naturales (NK) dan lugar a aumentos demostrables en la incidencia de los tumores. (3,51)

La expresión de quimioquinas favorece el reclutamiento de monocitos, células CD4 + Th2 y células CD4 + T reguladoras (Treg) en el microambiente tumoral,

provocando la inhibición de las respuestas antitumorales de los CTL y la supresión en la actividad de las células asesinas naturales (NK). (11)

Por otra parte, altos niveles séricos de CXCL9 son predictores independientes de la supervivencia general y libre de enfermedad en Pacientes con COCE. Los niveles de secreción y expresión de interleucina-8 están implicados en malos resultados clínicos en COCE. (11)

El ligando programado de muerte celular 1 (PD-L1) y su receptor PD-1 juegan un papel central en el escape inmunológico tumoral y la formación de un microambiente tumoral. La sobreexpresión de PD-L1 en células tumorales y PD-1 en los linfocitos que infiltran el tumor se correlaciona con un mal resultado de la enfermedad en varios cánceres humanos. En COCE, la expresión de PD-L1 / PD-1 es un predictor útil para metástasis ganglionares y mal pronóstico en casos de COCE. (11)

7. Avances en el rol funcional de nuevos factores pronóstico en la terapia dirigida en carcinoma oral de células escamosas

La búsqueda de nuevos factores pronóstico, que nos den una mejor visión de la enfermedad y nos ayuden a determinar las terapias y las medidas de prevención que mejor se acoplen al paciente, siempre serán una meta para los investigadores.

A lo largo de la presente tesina hemos descrito los diez rasgos distintivos del cáncer con el fin de clarificar el desarrollo, la invasión, la metástasis y el pronóstico del COCE. En lo consecuente se expondrán los nuevos factores pronóstico en el COCE.

En la búsqueda de nuevos factores pronóstico relacionados con las características moleculares relacionadas con el cáncer se describen las funciones de 12 nuevos factores pronósticos en COCE. (11) Tabla 9.

Factores Comportamiento Rol en las características adquiridas

<i>TANGO</i>	Aumentado	Autosuficiencia de señales de crecimiento Invasión de tejidos y metástasis Introducción de angiogénesis Resistencia a la muerte celular
<i>ME1</i>	Aumentado	Autosuficiencia de señales de crecimiento Invasión de tejidos y metástasis Reprogramación del metabolismo energético
<i>miR-126</i>	Disminuido	Autosuficiencia de señales de crecimiento Evasión de estímulos que inhiben el crecimiento Introducción de angiogénesis
<i>FOXC2</i>	Aumentado	Introducción de angiogénesis
<i>PROX1</i>	Aumentado	Autosuficiencia de señales de crecimiento Invasión de tejidos y metástasis Introducción de angiogénesis
<i>HUD</i>	Aumentado	Invasión de tejidos y metástasis Resistencia a la muerte celular
<i>STOX2</i>	Aumentado	Autosuficiencia de señales de crecimiento Evasión de la destrucción inmune Invasión de tejidos y metástasis Resistencia a la muerte celular
<i>N4BP2L1</i>	Aumentado	Invasión de tejidos y metástasis
<i>ZFAND4</i>	Aumentado	Invasión de tejidos y metástasis Introducción de angiogénesis
<i>NIPAL1</i>	Aumentado	Introducción de angiogénesis
<i>LEMD1</i>	Aumentado	Invasión de tejidos y metástasis Introducción de angiogénesis
<i>PAUF</i>	Aumentado	Autosuficiencia de señales de crecimiento Invasión de tejidos y metástasis

	Introducción de angiogénesis
	Resistencia a la muerte celular

Tabla 9. Roles funcionales de nuevos pronosticadores del carcinoma oral de células escamosas.

Como se ha podido desarrollar a lo largo del presente documento, los avances en biología oncológica molecular han dilucidado los mecanismos moleculares del COCE, abriendo el camino para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, sin embargo, el pronóstico del cáncer avanzado locoregional y metastásico están a la espera de mejorar. Hasta la fecha se han publicado varios estudios sobre invasión, metástasis y biomarcadores moleculares relacionados con el pronóstico de neoplasias malignas, incluido el COCE, pero no su efectividad y utilidad en la mejora de la sobrevida de los pacientes. (11)

8. Conclusiones

El carcinoma oral de células escamosas es una enfermedad que, por su alta probabilidad de invasión y metástasis, representa un pronóstico fatal a 5 años para más del 50% de los pacientes diagnosticados. Los factores de riesgo para dicha enfermedad son ampliamente reconocidos; los más estudiados e importantes, son el consumo de tabaco y alcohol, de los cuales cabe destacar su efecto sinérgico. Las localizaciones más comunes en las que se presentan las lesiones de COCE son los bores laterales de lengua y el piso de boca, por lo cual es importante hacer hincapié en la constante revisión de estos sitios.

Dentro de los factores pronóstico con mayor valor, se encuentra el estadiaje que arroja el tumor al momento de ser diagnosticado, siendo los estadijes más avanzados los de peor pronóstico. Por esta razón es importante la revisión constante de los sitios de interés con el fin de diagnosticar precozmente los tumores en estadios tempranos, mejorando así el pronóstico del paciente.

El uso de marcadores moleculares como factores pronóstico, dentro de la terapia dirigida en un paciente es un concepto muy prometedor, ya que los avances en la biología oncológica molecular, podrían otorgar al paciente con COCE terapias dirigidas que posean mayor efectividad, especificidad y por ende, mejoras en la calidad y esperanza de vida de los pacientes. Desafortunadamente, el uso de estos marcadores se encuentra en vías de conseguir mejoras eficientes en las cifras de mortalidad y letalidad, así como en el porcentaje de supervivencia global de los pacientes con COCE.

9. Anexos

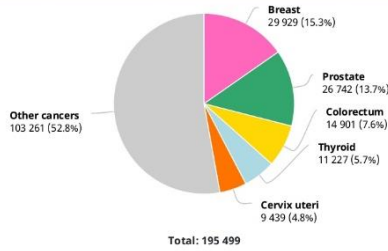
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Mexico

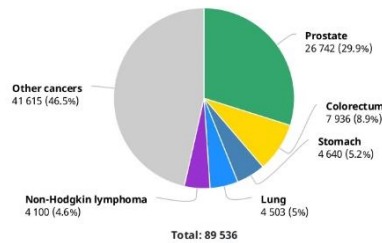
Source: Globocan 2020



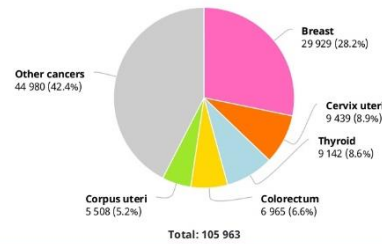
Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Number of new cases in 2020, males, all ages



Number of new cases in 2020, females, all ages



Summary statistic 2020

	Males	Females	Both sexes
Population	63 071 486	65 861 267	128 932 753
Number of new cancer cases	89 536	105 963	195 499
Age-standardized incidence rate (World)	139.7	142.4	140.4
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	14.7	14.1	14.3
Number of cancer deaths	44 140	46 082	90 222
Age-standardized mortality rate (World)	67.2	60.4	63.2
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	6.9	6.5	6.7
5-year prevalent cases	237 855	292 747	530 602
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Prostate Colorectum Stomach Lung Non-Hodgkin lymphoma	Breast Cervix uteri Thyroid Colorectum Corpus uteri	Breast Prostate Colorectum Thyroid Cervix uteri

Geography



Numbers at a glance

Total population
128 932 753

Number of new cases
195 499

Number of deaths
90 222

Number of prevalent cases (5-year)
530 602

Data source and methods

Incidence
Country-specific data source: No data
Method: Estimated from national mortality estimates by modelling, using mortality:incidence ratios derived from cancer registry data in neighbouring countries

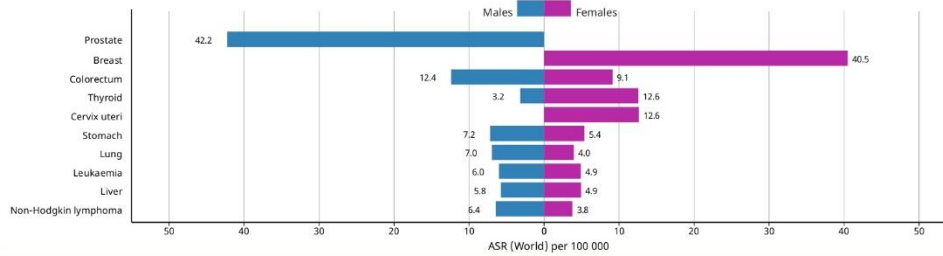
Mortality
Country-specific data source: National (WHO)
Method: National rates projected to 2020

Prevalence
Computed using sex-, site- and age-specific incidence to 1-, 3- and 5-year prevalence ratios from Nordic countries for the period (2006-2015), and scaled using Human Development Index (HDI) ratios.

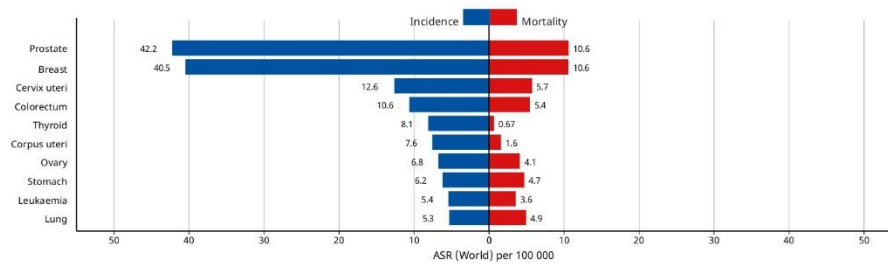
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	29 929	1	15.3	4.33	7 931	1	8.8	1.18	99 288	150.75
Prostate	26 742	2	13.7	5.22	7 457	2	8.3	0.90	90 670	143.76
Thyroid	11 227	3	5.7	0.81	956	19	1.1	0.08	37 094	28.77
Colon	11 191	4	5.7	0.92	6 245	6	6.9	0.49	27 582	21.39
Cervix uteri	9 439	5	4.8	1.29	4 335	9	4.8	0.63	25 026	38.00
Stomach	8 804	6	4.5	0.70	6 735	5	7.5	0.53	12 690	9.84
Lung	7 588	7	3.9	0.63	7 100	4	7.9	0.58	8 214	6.37
Liver	7 536	8	3.9	0.61	7 175	3	8.0	0.59	8 007	6.21
Leukaemia	6 955	9	3.6	0.44	4 786	7	5.3	0.32	21 288	16.51
Non-Hodgkin lymphoma	6 840	10	3.5	0.53	3 071	11	3.4	0.24	19 495	15.12
Kidney	5 925	11	3.0	0.51	3 083	10	3.4	0.27	15 635	12.13
Corpus uteri	5 508	12	2.8	0.87	1 164	18	1.3	0.20	16 679	25.32
Pancreas	4 985	13	2.5	0.42	4 720	8	5.2	0.40	4 014	3.11
Ovary	4 963	14	2.5	0.73	3 038	12	3.4	0.48	13 529	20.54
Bladder	3 422	15	1.8	0.30	1 339	16	1.5	0.09	9 495	7.36
Rectum	3 402	16	1.7	0.29	1 429	15	1.6	0.12	9 068	7.03
Testis	3 337	17	1.7	0.36	670	22	0.74	0.08	11 740	18.61
Brain, central nervous system	3 189	18	1.6	0.22	2 571	13	2.8	0.20	8 806	6.83
Multiple myeloma	2 390	19	1.2	0.22	1 538	14	1.7	0.14	5 914	4.59
Hodgkin lymphoma	2 266	20	1.2	0.15	610	24	0.68	0.04	7 406	5.74
Melanoma of skin	2 051	21	1.0	0.16	773	21	0.86	0.05	6 032	4.68
Lip, oral cavity	1 500	22	0.77	0.12	586	25	0.65	0.05	4 052	3.14
Oesophagus	1 290	23	0.66	0.10	1 238	17	1.4	0.10	1 341	1.04
Gallbladder	1 285	24	0.66	0.11	792	20	0.88	0.07	1 534	1.19
Larynx	1 029	25	0.53	0.09	658	23	0.73	0.05	2 995	2.32
Penis	696	26	0.36	0.10	219	27	0.24	0.04	2 097	3.32
Kaposi sarcoma	603	27	0.31	0.04	136	31	0.15	0.01	1 765	1.37
Salivary glands	599	28	0.31	0.04	164	30	0.18	0.01	1 864	1.45
Vulva	548	29	0.28	0.07	174	29	0.19	0.02	1 546	2.35
Mesothelioma	367	30	0.19	0.03	330	26	0.37	0.03	466	0.36
Oropharynx	328	31	0.17	0.03	212	28	0.23	0.02	805	0.62
Anus	308	32	0.16	0.02	81	33	0.09	0.01	823	0.64
Vagina	233	33	0.12	0.04	72	35	0.08	0.01	615	0.93
Nasopharynx	194	34	0.10	0.02	107	32	0.12	0.01	559	0.43
Hypopharynx	132	35	0.07	0.01	73	34	0.08	0.01	205	0.16
All cancer sites	195 499	-	-	14.35	90 222	-	-	6.70	530 602	411.5

Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers



Age-standardized (World) incidence and mortality rates, top 10 cancers



10. Referencias

1. De León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. Horizonte Médico (Lima). 2019 Jun 8;19(2):84–92.
2. Pérez R, Cárdenas E, Mondragón P, Erazo A. Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. Revista de Especialidades Medico-Quirúrgicas . 2017 Sep 25;22:171–81.
3. Catherine Sánchez N. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013;24(4).
4. Bell D. Oncogén. National Human Genome Research Institute.
5. Rodríguez T. Expresión de cortactina, quinasa de adhesión focal y podoplanina en lesiones potencialmente cancerizables y en carcinoma de células escamosas de la cavidad oral: utilidad como marcadores de progresión a malignidad y factores pronósticos. [Asturias, España]: Universidad Oviedo; 2016.
6. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. 2011;16(3).
7. Gallegos-Hernández JF. Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral. Vol. 9, Gaceta Mexicana de Oncología. 2010.
8. microambiente tumoral. NIH Instituto Nacional del Cáncer .
9. Ben I, Anagnostou F. Cáncer oral: prevención y gestión de pacientes. FDI World Dental Federation . Ginebra, Suiza: FDI World Dental Federation ; 2018. p. 2–6.

10. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slotweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth edition. WHO classification of tumours of the oral cavity and mobile tongue. IARC, Lyon. 2017.
11. Sasahira T, Kirita T. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. 2018.
12. Carnielli CM, Macedo CCS, de Rossi T, Granato DC, Rivera C, Domingues RR, et al. Combining discovery and targeted proteomics reveals a prognostic signature in oral cancer. Nature Communications. 2018;9(1).
13. Boza Y v. Carcinoma oral de células escamosas diagnosticado precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura. ODOVTOS-Int J Dent Sc | No. 2017;19(1).
14. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. Vol. 102, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2006.
15. Khan Z, Tönnies J, Müller S. Smokeless tobacco and oral cancer in South Asia: A systematic review with meta-analysis. Vol. 2014, Journal of Cancer Epidemiology. 2014.
16. Edad. NIH Instituto Nacional del Cáncer . 2015.
17. Turégano B, Paredes V, Moquillaza L, Torrijos G, Ramírez L, Sáenz L, et al. Formas de tabaco no fumado y lesiones asociadas en cavidad oral. Cient Dent. 2017 Nov 16;14(3):54–6.
18. Nota informativa de la OMS ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS IMPUREZAS DE NITROSAMINAS . Ginebra, Suiza; 2019 Nov.

19. Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes APN, Furuse C, Tarquinio SBC. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: A brief approach. *Brazilian Dental Journal*. 2012;23(5).
20. Lopes CFB, de Angelis BB, Prudente HMI, de Souza BVG, Cardoso SV, de Azambuja Ribeiro RIMI. Concomitant consumption of marijuana, alcohol and tobacco in oral squamous cell carcinoma development and progression: Recent advances and challenges. *Archives of Oral Biology*. 2012;57(8).
21. García Kass AI, Domínguez Gordillo AA, García Núñez JA, Cancela Rivas G, Torres Salcines J, Esparza Gómez GC. Revisión y puesta al día en cáncer de lengua. *Avances en Odontoestomatología*. 2013;29(5).
22. Alcohol y el riesgo de cáncer . NIH Instituto Nacional del Cáncer . 2018.
23. Gérmenes infecciosos . NIH Instituto Nacional del Cáncer . 2017.
24. Inflamación crónica . NIH Instituto Nacional del Cáncer . 2015.
25. Albújar P. La inflamación crónica en la patología del cáncer . *DIAGNOSTICO Revista médica de la fundación Instituto Hipólito Unanue*. 2011 Apr;50(2).
26. Inmunosupresión . NIH Instituto Nacional del Cáncer . 2015.
27. Thompson LDR. *Head and neck pathology: Second edition*. Head and Neck Pathology: Second Edition. 2012.
28. Factores de riesgo para los cánceres de piel de células basales y de células escamosas. American Cancer Society. 2019.
29. Martín De Civetta MT, Civetta, JD. Carcinogénesis. *Salud pública de México*. 2011;53(5).

30. Díaz J, Bagán J. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA ORAL DE CELULAS ESCAMOSAS EN ESTADIO AVANZADO: ESTUDIO CLINICO DE 191 CASOS. [Valencia, España]: Universitat de València; 2013.
31. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. Vol. 46, Oral Oncology. 2010.
32. van Zyl A, Bunn BK. Clinical features of oral cancer. Vol. 67, SADJ: journal of the South African Dental Association = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging. 2012.
33. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. Avances en Odontoestomatología. 2015;31(4).
34. Maraboli S. CARÁCTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN PACIENTES CON CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS DIAGNOSTICADOS EN LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE, 2000-2012. Santiago, Chile; 2014.
35. Madera Anaya M v. Biomarcadores de cáncer oral en saliva. Vol. 29, Avances en Odontoestomatología. 2013.
36. Omar EA. The Outline of Prognosis and New Advances in Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Review of the Literature. Journal of Oral Oncology. 2013;2013.
37. Nandini DB, Rao RS, Hosmani J, Khan S, Patil S, Awan KH. Novel therapies in the management of oral cancer: An update. Vol. 66, Disease-a-Month. 2020.

38. Omura K. Current status of oral cancer treatment strategies: Surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. Vol. 19, International Journal of Clinical Oncology. 2014.
39. Pita S, Valdés F. Determinación de factores pronósticos. Cad Aten Primaria. 1997;4.
40. American Society of Clinical Oncology. Cáncer oral y orofaríngeo: Estadios y Grados. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-oral-y-orofar%C3%ADngeo/estadios-y-grados>. 2017. p. 1–9.
41. American Cancer Society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>. 2018.
42. Kim K, Lee DJ. The updated AJCC/TNM staging system (8th edition) for oral tongue cancer. Vol. 8, Translational Cancer Research. 2019.
43. de Paz D, Kao HK, Huang Y, Chang KP. Prognostic Stratification of Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Vol. 19, Current Oncology Reports. 2017.
44. González M, Beovide V. Perfil del Carcinoma Oral de Células Escamosas en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología-UdelaR, período 1982-2015. [Montevideo, Uruguay]: Universidad de la Republica Uruguay ; 2019.
45. Zanoni DK, Montero PH, Migliacci JC, Shah JP, Wong RJ, Ganly I, et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). Oral Oncology. 2019;90.
46. Maestre O, Cabrera J, Mateo J, Monge F, González R. Actualización sobre el virus del papiloma humano como factor etiopatogénico y

pronóstico en el carcinoma oral de células escamosas. Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España. 2012 Apr;17(2):107–8.

47. Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer - A review. Vol. 32, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2003.
48. Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? Vol. 10, Nature Reviews Cancer. 2010.
49. Terapia dirigida para tratar el cáncer . NIH Instituto Nacional del Cáncer . 2018.
50. Hornsveld M, Dansen TB. The Hallmarks of Cancer from a Redox Perspective. Vol. 25, Antioxidants and Redox Signaling. 2016.
51. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, Cell. 2011.
52. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000 Jan;100(1):57–70.
53. O'Neill AC, Alessandrino F, Tirumani SH, Ramaiya NH. Hallmarks of cancer in the reading room: A guide for radiologists. American Journal of Roentgenology. 2018;211(3):470–84.