

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES UNIDAD
LEÓN**

TEMA:

**IDENTIFICACIÓN DE VECTORES VIRALES VPH, VEB, EN TEJIDOS
CORRESPONDIENTES A DISPLASIAS, CARCINOMAS DE CÉLULAS
ESCAMOSAS Y LESIONES VARIANTES DE LO NORMAL PROVENIENTES
DEL SEDH.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL**

P R E S E N T A :

ULISES VÁZQUEZ ZÚÑIGA

TUTOR: Dr. Francisco Germán Villanueva Sánchez.

ASESORES: Mtro. Eduardo Alonso Cruz Monroy.

Esp. Karla Mayela Avelar Juárez.



LEÓN, GUANAJUATO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a DIOS por iluminar mi camino con oportunidades sin las cuales nada de esto hubiera sido posible.

A mis padres, Pedro Vázquez y Soledad Súniga, así como a mi mentor académico, el Dr. Germán Villanueva, les estoy profundamente agradecido por su inquebrantable apoyo. Han sido la piedra angular en mi travesía hacia la culminación de este proyecto y han inspirado cada paso de mi viaje académico.

A mis hermanas, quiero expresar mi gratitud por comprender el esfuerzo que he invertido para completar la especialidad. Su cariño y aliento han sido una fuerza vital.

También quiero extender mi reconocimiento a la Dra. Karla Avelar, el Dr. Eduardo Monroy y el Dr. Alberto Flores Longoria. Sus invaluable contribuciones y sabios consejos han enriquecido enormemente mi experiencia durante la especialidad.

Paulina Rodríguez Vargas, quiero agradecerle de corazón por ser mi compañera constante en esta gran travesía por la especialidad.

A la distinguida Universidad Nacional Autónoma de México, le doy gracias por proveerme con las herramientas esenciales para mi aprendizaje y mi desarrollo como profesional.

Índice

Resumen.....	5
Marco teórico.....	7
1. Carcinoma Oral de Células Escamosas.....	7
1.1. Factores de riesgo.....	8
1.1.1. Consumo de tabaco.....	8
1.1.2. Consumo de alcohol.....	10
1.1.3. Factores dietéticos.....	12
1.1.4. Factores ambientales.....	12
1.1.5. Infecciones bacterianas.....	12
1.2. Infecciones virales.....	13
1.2.1 Virus del Papiloma Humano (VPH).....	13
1.2.2 Virus de Epstein Barr (VEB).....	17
1.2.3. VEB y enfermedades linfoproliferativas orales.....	17
1.2.4. VEB y Carcinoma Oral.....	18
1.3. Teorías de carcinogénesis.....	19
1.3.1. Teoría del modelo de evolución clonal o estocástica.....	19
1.3.2. Teoría del modelo de células madre cancerígenas o jerárquico.....	19
1.4. Fisiopatología del cáncer oral.....	20
1.4.1. Interconexión entre el metabolismo y el ciclo celular en el cáncer.....	20
1.4.2. El ciclo celular y el efecto Warburg.....	20
1.4.2. El efecto Warburg.....	21
1.5. El ciclo celular.....	22
1.5.1. Interfase.....	22
1.6. Genes supresores del cáncer.....	23
1.6.1. Gen Rb.....	24
1.6.2. Gen P53.....	25
1.6.3. Gen P73.....	25
1.7. Características distintivas del cáncer.....	26
1.7.1. Dos características omnipresentes que facilitan la adquisición de características distintivas.....	27
1.7.2. Características distintivas del cáncer: nuevas dimensiones 2022.....	28
1.8. Desordenes potencialmente malignos.....	31
1.8.1. Síntomas del cáncer oral según el sitio de afectación.....	40
1.8.2. Síndromes paraneoplásicos.....	41
1.8.3. Dignóstico.....	42
1.8.4. Exploración clínica.....	42
1.9. Auxiliares de diagnóstico.....	43
1.9.1. Tinciones.....	43
1.9.1.1. Azul de toluidina.....	43
1.9.1.2. Tinción de lugol.....	44
1.9.1.3. Azul de metileno.....	44
1.9.1.4. Rosa bengala.....	45

1.9.2. Quimioluminiscencia y autofluorescencia.....	46
1.9.3. Imagenología.....	47
1.9.3.1. Tomografía computarizada.....	47
1.9.3.2. Resonancia magnética.....	47
1.9.3.3. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	48
1.9.4. Sistema TNM.....	48
1.9.5. Metaplasia.....	52
2. Displasia epitelial oral.....	53
2.1. Grados de displasia.....	55
2.1.1. Displasia leve.....	55
2.1.2. Displasia moderada.....	55
2.1.3. Displasia severa.....	55
3. Clasificación del Carcinoma Oral de Células Escamosas.....	55
3.1. Carcinoma in situ.....	55
3.1.2. Invasión temprana.....	57
3.2. Carcinoma de Células Escamosas bien diferenciado.....	57
3.3. Carcinoma de Células Escamosas moderadamente diferenciado.....	58
3.4. Carcinoma de Células Escamosas poco diferenciado.....	58
4. Tratamientos.....	59
4.1. Desórdenes potencialmente malignos.....	59
4.2. Carcinoma Oral de Células Escamosas.....	59
4.3. Efectos colaterales y secuelas.....	61
4.4. Pronóstico.....	62
4.4.1. Pronóstico relacionado a la cirugía.....	62
4.4.2. Pronóstico relacionado a la diseminación linfática.....	62
4.4.3. Pronóstico relacionado a la metástasis.....	63
4.4.4. Pronóstico relacionado al espesor del tumor.....	63
4.4.5. Pronóstico relacionado al oncotipo.....	63
4.4.6. Pronóstico relacionado con la ubicación.....	63
5. Biomarcadores.....	64
5.1. Generalidades.....	64
5.2. Biomarcadores tumorales.....	65
5.3. Análisis inmunohistoquímico del VPH.....	66
5.3.1. Anti-VPH.....	66
5.3.2. Anti-VEB LMP-1.....	67
6. Parámetros indicadores de evolución de displasias y carcinomas.....	68
Planteamiento del problema.....	69
Justificación.....	70
Objetivos.....	70
Variables.....	73
Metodología.....	77
I. Recolección de muestras.....	77
II. Obtención de datos de las muestras.....	77
III. Valoración de las muestras obtenidas mediante microscopía óptica.....	78

IV. Obtención de fotomicrografías de los cortes histopatológicos.....	78
V. Técnica de inmunohistoquímica.....	84
VI. Descripción de la identificación de inmunomarcaje, conteo celular y obtención del índice de inmunomarcaje.....	85
VII. Análisis estadístico.....	88
Resultados.....	90
I. Características del grupo.....	90
II. Descripción histomorfológica de las muestras mediante tinción de hematoxilina y eosina.....	90
III. Descripción del análisis del marcaje inmunohistoquímico.....	92
Discusión.....	93
Conclusiones.....	94
Referencias.....	96

Resumen

El cáncer de cabeza y cuello, incluyendo el cáncer de cavidad oral, representa una pequeña proporción de todas las neoplasias, pero su alta mortalidad y el aumento en la prevalencia en personas jóvenes lo hacen importante. Los factores de riesgo incluyen el consumo de tabaco y alcohol, la dieta, la inmunosupresión, las infecciones virales oncogénicas y los factores ambientales. El carcinoma oral de células escamosas es el tipo más común y se caracteriza por su agresividad y mal pronóstico.

El consumo de tabaco es una preocupación global, y se estima que 6 millones de muertes al año están relacionadas con el tabaquismo. El consumo de alcohol también aumenta el riesgo de cáncer oral. La deficiencia de nutrientes como hierro, vitaminas A y E también puede contribuir al desarrollo del cáncer oral. La exposición a metales pesados y radiaciones ionizantes son factores ambientales asociados con el cáncer oral.

Las infecciones bacterianas y virales desempeñan un papel en el desarrollo del cáncer oral. Las bacterias pueden causar inflamación crónica, interferir con el ciclo celular y participar en el metabolismo de sustancias cancerígenas. Los virus como el VPH y el VEB están asociados con el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello, incluyendo el carcinoma oral de células escamosas.

Antes de que se desarrolle el carcinoma oral de células escamosas, pueden aparecer desórdenes potencialmente malignos en la mucosa oral, como eritroplasias y leucoplasias. Estas lesiones representan una etapa previa al desarrollo del cáncer oral. Es importante realizar un diagnóstico temprano, ya que los estadios iniciales permiten un tratamiento menos agresivo. Realizar inspecciones periódicas de la cavidad oral puede reducir la mortalidad por cáncer oral.

Objetivo: identificar la presencia de infección por VPH y VEB en muestras de lesiones potencialmente malignas y carcinomas de células escamosas de la ENES-UNAM León.

Metodología: Se realizaron análisis de muestras de carcinomas de células escamosas, displasias y variantes de lo normal de la región oral y maxilofacial. Se obtuvieron datos de edad, género y localización anatómica de las lesiones. Luego, se evaluaron las muestras mediante microscopía óptica y se tomaron fotomicrografías para identificar características histopatológicas. Utilizando inmunomarcaje se determinó la presencia de VPH y VEB, y se realizó un conteo celular para obtener el índice de inmunomarcación. Las muestras fueron categorizadas según el porcentaje de positividad.

Marco Teórico

1. Carcinoma oral de células escamosas

El cáncer de cabeza y cuello representa el 5% de todas las neoplasias del organismo y el cáncer de cavidad oral el 2% (figura 1). La mortalidad global a los 5 años es del 50%, de ahí la importancia del diagnóstico precoz, también resulta relevante el incremento de la prevalencia en individuos menores de 40 años. Existen diversos factores etiológicos que están relacionados, entre los que destaca principalmente: el consumo de tabaco ya sea fumado o masticado, el consumo de alcohol, la dieta, la inmunosupresión¹, las infecciones virales oncogénicas y los factores ambientales, los cuales son conocidos como factores de riesgo. Además, las variables genéticas también desempeñan un papel en la carcinogénesis oral. Se ha descubierto que alrededor de dos tercios de los cánceres relacionados con virus notificados en todo el mundo están relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) o el virus de Epstein Barr (VEB). Se estima que los cánceres relacionados con virus representan aproximadamente el 20% de la carga oncológica total, lo que añade alrededor de 2 millones de casos por año relacionados con patógenos infecciosos. Es importante destacar que la mayoría de estos casos ocurren en países en desarrollo, con 1,6 millones de casos registrados², además los hombres se ven significativamente más afectados respecto a las mujeres, con proporciones que oscilan entre 2:1 y 4:1³.

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) abarca varios sitios anatómicos como el labio, encía, sección anterior de la lengua, mucosa bucal, paladar duro y otros sitios anatómicos. Entre ellos, el cáncer de lengua es el más común y se caracteriza por tener un comportamiento biológico más agresivo en términos de pronóstico. Según la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), el cáncer de orofaringe engloba el cáncer primario que se origina en la pared de la faringe, las amígdalas, la raíz de la lengua y el paladar blando. Por lo tanto, en el caso de cáncer de la lengua, la sección anterior de la lengua se considera un tipo cáncer oral. Por otro lado, la base de la lengua se considera un componente del cáncer de orofaringe⁴.

El carcinoma oral de células escamosas se caracteriza por su alta invasividad local y su tendencia a metastatizar hacia los ganglios linfáticos cervicales. Sin embargo, presenta una baja tasa de metástasis a órganos distantes⁵.

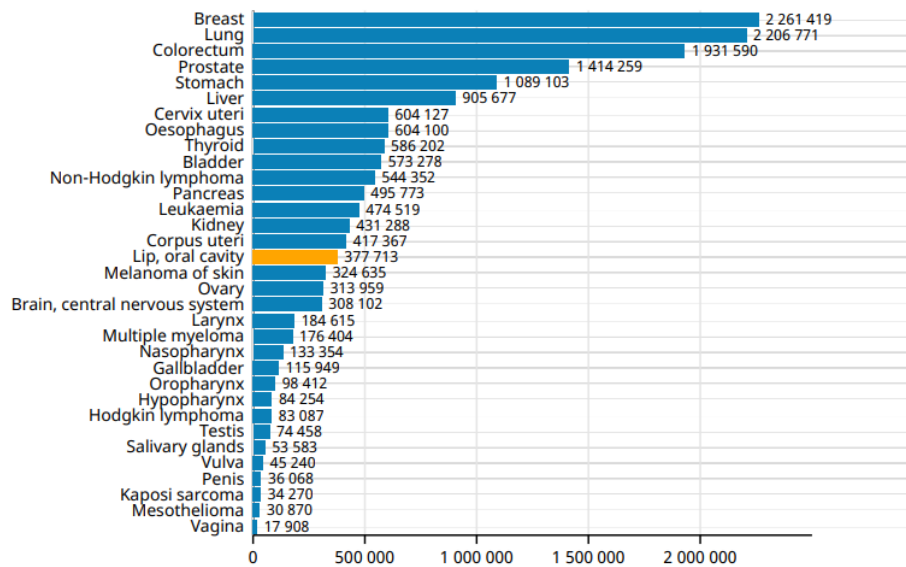


Figura 1. Número de casos nuevos de cáncer de cavidad bucal y labios en 2020, ambos sexos, todas las edades a nivel mundial⁶.

1.1. Factores de riesgo

1.1.1. Consumo de tabaco

El consumo de tabaco constituye una preocupación global en términos de salud pública (tabla 1). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015, aproximadamente el 22,7% de la población mundial mayor de 15 años eran fumadores, lo cual equivale a alrededor de 1,100 millones de individuos. Cada año, el tabaquismo causa 6 millones de muertes, y se estima que, durante el siglo 21, mil millones de personas fallecerán prematuramente debido a enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco⁷.

El uso de productos de tabaco es un factor de riesgo significativo para enfermedades como la enfermedad periodontal y el cáncer oral⁸.

Los países de ingresos bajos y medianos presentan una mayor prevalencia de cáncer oral asociado al consumo de tabaco. Este problema afecta principalmente a las personas con un estatus socioeconómico más bajo. En India, aproximadamente 21 individuos por cada 100,000 habitantes se ven afectados por esta enfermedad⁹.

Cuando se inhala el humo del cigarro, pequeñas cantidades de sustancias químicas ingresan directamente al torrente sanguíneo a través de los pulmones, difundiéndose por todo el cuerpo y causando daños en la salud tanto del fumador como de las personas que lo rodean⁸.

Es sabido que el consumo de tabaco tiene un efecto perjudicial en las membranas mucosas que recubren la cavidad oral, debido a la presencia de sustancias carcinogénicas cuyos metabolitos pueden afectar el ADN a través de la acción de enzimas oxidativas. Algunos ejemplos de estas sustancias incluyen la nicotina, el arsénico, el metanol, el amonio, el cadmio, el monóxido de carbono, el formaldehído, el butano y el cianuro de hidrógeno.

Existen otras sustancias presentes en estos productos, como el níquel y el cadmio, que son cancerígenas. Además, se han encontrado residuos de elementos radioactivos, como el carbobo-14 y el polonio-210, así como pesticidas en el humo del tabaco. De igual forma se sabe que la exposición continua al calor generado por la combustión del tabaco puede agravar las lesiones en la mucosa oral⁸.

Las personas que fuman exponen su sistema respiratorio y digestivo superior a los efectos carcinogénicos del humo del tabaco, lo que resulta en alteraciones en esta mucosa que pueden perdurar durante años, incluso después de que el individuo haya dejado de fumar.

Se producen modificaciones en el revestimiento del epitelio de la cavidad oral, pasando de ser un epitelio plano estratificado no queratinizado a uno de mayor resistencia para hacer frente a las lesiones. Esta adaptación se conoce como metaplasia, si el estímulo persiste, la metaplasia puede convertirse en un estado propenso a la progresión hacia una displasia y posterior desarrollo de una neoplasia maligna⁸.

Tabla 1. Varias formas de tabaco disponibles en el mundo⁹.

Producto	Regiones de la OMS	Preparación
Hojas sueltas para masticar o tapón húmedo	Américas, Europa	Hoja de tabaco triturada + edulcorantes + regaliz
Qat	Sudeste asiático	Hojas de <i>catha edulis</i> (qat)
Nass y Naswar (Nasvay)	África, Mediterráneo oriental, Europa	Nass-tabaco + ceniza + sésamo o aceite de algodón (a veces goma de mascar) Naswar-misma mezcla + hidróxido de calcio + aceite de cardamomo o mentol
Paan	Mediterráneo oriental, Sudeste asiático, Pacífico occidental	Tabaco + hoja de betel + hidróxido de calcio + nuez de areca
Rapé oral	África, Américas, Europa, Sudeste asiático	Snus (tabaco oral sueco) – tabaco molido húmedo + solución acuosa + otras soluciones combinadas Toombak (tabaco sudanés sin humo) – nicotina rústica + bicarbonato de sodio
Gutkha	Sudeste asiático	Forma seca de nuez de areca + hidróxido de calcio + especias + agentes aromatizantes + tabaco
Mawa	Sudeste asiático	Mezcla frotada de nuez de areca curada al sol + tabaco + hidróxido de calcio
Chimó o Kimam	Américas	Hoja de tabaco triturada y hervida + bicarbonato de sodio + azúcar morena + cenizas de árbol de mamón + vainilla + anís
Iq'mik (tabaco + ceniza de <i>phellinus igniarius</i>)	Américas	Tabaco curado al fuego + cenizas de <i>phellinus igniarius</i> (informalmente llamada ceniza punk)
Rapé nasal	África, Mediterráneo oriental, Europa, sudeste asiático	Tabaco curado al fuego triturado en polvo
Cigarrillos	África, Mediterráneo oriental, Europa, Sudeste asiático	Tabaco mezclado (la mayoría de las veces tabaco rubio) empaquetado en rollos de papel + filtro
Cigarrillos y pipas	Américas, Sudeste asiático	Tabaco oscuro empaquetado en hoja aglutinante y enrollado
Beedi	Sudeste asiático	Tabaco envasado en rollos de hoja de tendu
Pipa de agua o cachimba	África, Sudeste asiático	Tabaco fumado en pipa de agua
Fumar a la inversa	Sudeste asiático	Cualquiera de los anteriores ahumado con el extremo encendido invertido

1.1.2. Consumo de alcohol

A nivel global, se calcula que alrededor de 741,300 casos nuevos de cáncer en 2020, lo que equivale al 4.1% del total, fueron causados por el consumo de alcohol. De estos casos, los hombres representaron 568, 700(figura 2)¹⁰. A nivel mundial, los tipos de cáncer más frecuentes relacionados con el consumo de alcohol son los de esófago, hígado y mama. Incluso el consumo de alcohol en cantidades mínimas puede aumentar el riesgo de padecer

cáncer. El consumo leve a moderado, que se estima en alrededor de una o dos bebidas alcohólicas al día, está asociado a dicho riesgo¹¹.

En 1988, la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) clasificó a las bebidas alcohólicas como carcinógenos de categoría 1, que es la clasificación más grave. Por primera vez, se estableció una relación causal entre el consumo de bebidas alcohólicas y los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe, esófago e hígado¹¹.

El consumo de alcohol aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer en el tracto aerodigestivo superior. Consumir 10 gramos de alcohol al día está asociado con un incremento del 15% en el riesgo de padecer cáncer en la cavidad oral¹¹.

Se han propuesto varios mecanismos oncogénicos relacionados con el consumo de alcohol. Por un lado, actúa como un irritante químico local, afectando la mucosa oral y facilitando la absorción de otras sustancias cancerígenas. Además, se ha observado que el alcohol puede disminuir la función del sistema inmunitario. Por otro lado, el alcohol se oxida a acetaldehído, el cual interfiere en la síntesis y reparación del ADN, siendo considerado un carcinógeno. Cuando se consume una cantidad elevada de alcohol, el citocromo P450 2E1 convierte el etanol en acetaldehído, generando especies reactivas de oxígeno. Posteriormente, el acetaldehído se transforma en acetato mediante el aldehído deshidrogenasas⁸.

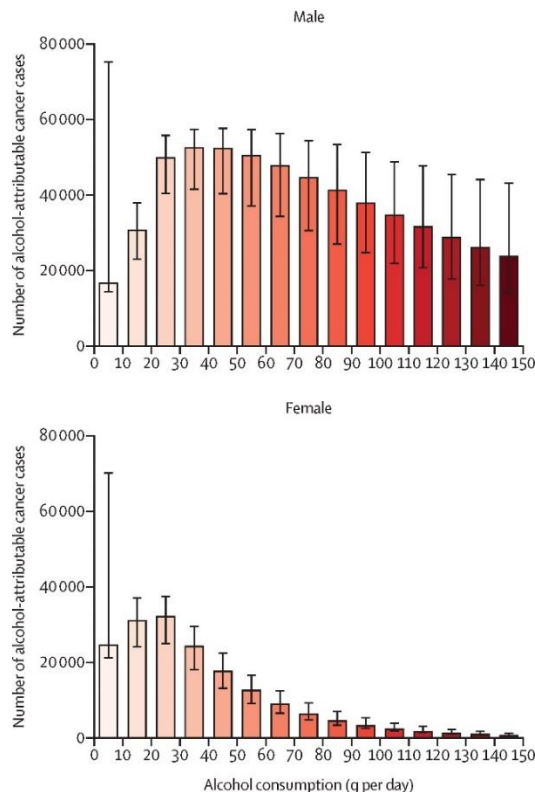


Figura 2. Número global de casos de cáncer atribuibles al alcohol, por 10 g por día aumento en el consumo de alcohol y el sexo¹⁰.

1.1.3. Factores dietéticos

La falta de nutrientes, especialmente vitaminas y minerales, puede contribuir al desarrollo del cáncer oral. Entre los factores nutricionales más relevantes asociados al cáncer oral, destaca la anemia ferropénica. La deficiencia de hierro puede llevar a una atrofia de la mucosa, lo cual, cuando se combina con otros factores de riesgo, puede incrementar la actividad mitótica y reducir la capacidad de reparación del epitelio¹².

La carencia de vitamina A se considera un factor de alto riesgo para la transformación maligna en la mucosa de la cavidad oral. La vitamina A desempeña un papel importante en la regulación de la diferenciación celular, y su deficiencia puede causar alteraciones celulares similares a las inducidas por carcinógenos. Por otro lado, la vitamina E contribuye a fortalecer el sistema inmunológico y regular los trastornos relacionados con los radicales libres¹³.

Se ha establecido una asociación entre la presencia de cobre (Cu) y zinc (Zn) y la incidencia de cáncer oral tanto en seres humanos como en animales¹⁴.

1.1.4. Factores ambientales

La exposición a radiaciones ionizantes de origen natural, terapéutico o causadas por accidentes nucleares es uno de los factores ambientales que contribuyen al desarrollo del cáncer. Sin embargo, se dispone de escasa información específica sobre el cáncer oral en relación con este tipo de radiaciones¹⁵. El cáncer de labio es más común en personas de piel blanca que están expuestas a la radiación solar. La exposición solar puede causar queilitis exfoliativa o queratosis solar en los labios, siendo el labio inferior el más afectado. Muchos de estos carcinomas se desarrollan a partir de queilitis crónicas, y los de origen actínico son los más propensos a malignizarse¹⁶.

Los metales pesados, como el cromo, níquel y arsénico, son considerados carcinógenos en los seres humanos. Estos metales son contaminantes presentes tanto en el ambiente industrial como en el medio ambiente. El cromo, en particular, ha demostrado ser un inductor potente de crecimiento tumoral en la cavidad oral en modelos animales. Además, se ha informado que el níquel puede inducir transformaciones malignas en animales¹⁷, la variación en las tasas de incidencia de cáncer oral en diversas regiones del mundo podría estar asociada a factores ambientales específicos de cada área¹⁸.

1.1.5. Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas, micóticas y virales se asocian con el inicio y desarrollo del cáncer oral a través de diversos mecanismos, aunque no se comprenden completamente¹⁹.

Las bacterias desempeñan un papel en la carcinogénesis oral al inducir inflamación crónica, interferir directa o indirectamente con el ciclo celular de las células eucariotas y sus vías de

señalización, y participar en el metabolismo de sustancias potencialmente cancerígenas, como el acetaldehído, que puede causar mutaciones y daño en el ADN. Además, las bacterias pueden secretar toxinas celulares, como la actinomicina D, que provocan cambios en el cariotipo celular y, eventualmente la malignización. Algunas infecciones bacterianas tienen la capacidad de evadir el sistema inmunológico o estimular respuestas inmunológicas que contribuyen a cambios cancerígenos mediante los efectos mutagénicos y estimulantes de las citosinas liberadas por las células inflamatorias²⁰.

El mantenimiento deficiente de la higiene oral es un factor de riesgo independiente para el cáncer oral. Algunos microorganismos presentes en la boca tienen la capacidad de generar acetaldehído carcinogénico a partir del alcohol. Esta interacción podría explicar por qué la mala higiene oral se relaciona con un mayor riesgo de cáncer oral en personas que consumen grandes cantidades de alcohol, ya que una higiene oral deficiente puede incrementar las concentraciones de acetaldehído en la saliva¹⁵.

1.2. Infecciones virales

1.2.1. Virus del papiloma humano (VPH)

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus de ADN de doble cadena sin envoltura pertenecientes a la familia Papillomaviridae. Constituyen un grupo extenso y variado de virus, siendo continua la identificación de nuevos tipos de VPH²¹.

Los VPH causan una amplia gama de enfermedades, desde lesiones benignas hasta tumores invasivos. Los tipos de VPH oncogénicos de la mucosa en el género α - papillomavirus son una causa importante de cáncer oral entre otros virus oncogénicos. También hay tipos benignos de VPH de la mucosa en el género α - papillomavirus que también pueden causar condilomas genitales benignos²¹.

Hasta el momento, se han descubierto y clasificado alrededor de 230 tipos de VPH que pueden causar infecciones en seres humanos. De estos, 45 tipos afectan el tracto genital, mientras que los restantes están asociados a enfermedades de la piel. Los VPH del grupo alfa son responsables de lesiones clínicamente visibles en las membranas mucosas y la piel, mientras que los VPH del grupo beta y gamma son los principales causantes de lesiones cutáneas subclínicas persistentes adquiridas durante la infancia. La infección se produce principalmente por contacto directo, aunque las lesiones cutáneas pueden transmitirse indirectamente a través de superficies contaminadas. Los microtraumatismos expuestos en los queratinocitos de la capa basal facilitan la transmisión de la infección²² (figura 3).

En el año 1983, Syrjanen et al. identificaron por primera vez al virus del papiloma humano (VPH) como un factor de riesgo para el cáncer orofaríngeo y oral. Los tipos de VPH se dividen en categorías de alto riesgo y bajo riesgo, y se ha determinado que los genotipos VPH 16 y

VPH 18 de alto riesgo son los principales contribuyentes al desarrollo del cáncer de cabeza y cuello²³.

Se estima que alrededor del 75% de los adultos sexualmente activos experimentarán al menos una infección por el virus del papiloma humano (VPH) en algún momento de su vida. Los tipos de VPH más comúnmente afectados son los tipos 6 y 11, que se encuentran en aproximadamente el 80% de las lesiones bucales y en más del 90% de las lesiones genitales. Los factores de riesgo incluyen el número de parejas sexuales y la edad en que se inició la actividad sexual, la presencia de inmunosupresión (incluyendo el VIH) y la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual. La incidencia máxima de infección suele ocurrir entre los 24 y 30 años, tanto en hombres como en mujeres. A medida que la edad aumenta, la prevalencia de la infección tiende a disminuir²².

La prevalencia de infección oral por el virus del papiloma humano (VPH) en personas sanas varía de 0% a 20%, según la población estudiada. Se ha determinado que el VPH está relacionado con el 36% de los casos de carcinoma de células escamosas en la región de la orofaringe. Sin embargo, al considerar todos los carcinomas de cabeza y cuello, la prevalencia de la infección por VPH disminuye al 26%²².

A lo largo de millones de años, los virus del papiloma (PV) han coevolucionado con las especies que han infectado, mostrando una alta especificidad hacia los tejidos epiteliales y una notable capacidad de adaptación. Estos virus forman un grupo caracterizado por su estrecha especificidad de especie y tienen la capacidad de causar infecciones subclínicas de larga duración con una baja replicación viral. También pueden provocar infecciones clínicas al evadir los mecanismos de defensa inmunitaria del huésped. Además, desempeñan un papel en el proceso de desarrollo de tumores en la piel, el área anogenital y la región oral²².

A pesar de la disminución en el consumo de tabaco y alcohol, se ha observado un incremento en la incidencia de carcinoma de células escamosas de orofaringe (OPSCC) en el Reino Unido. Entre 1990 y 2006, esta incidencia se duplicó, y nuevamente se duplicó entre 2006 y 2010. Este fenómeno también se ha observado a nivel mundial y se atribuye al aumento en el número de casos de carcinoma de células escamosas de orofaringe asociados al virus del papiloma humano²⁴. Es ampliamente reconocido que las infecciones por VPH de alto riesgo desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello en seres humanos, especialmente en la región oral (figura 4). Se ha observado que aproximadamente el 40% de los casos de cáncer oral están asociados con la presencia de VPH de alto riesgo, específicamente los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, tanto a nivel mundial como en la región de Oriente Medio. La presencia de estos tipos de VPH se ha relacionado con la invasión vascular y la diseminación a los ganglios linfáticos en diferentes tipos de carcinomas humanos, incluyendo los cánceres de cuello uterino y cabeza y cuello²⁵ (figura 5).

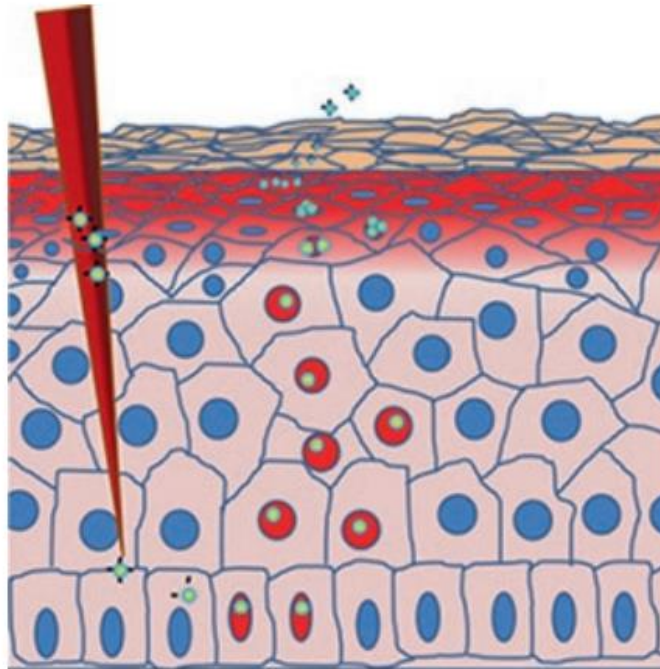


Figura 3. Las partículas del virus del papiloma (pequeños círculos) se muestran infectando la capa basal a través de una microabrasión, el virus ingresa a la célula y sufre cambios conformacionales en el citosol. El número de copias es bajo (tan bajo como 1-2) en las células basales, pero aumenta a miles tras la diferenciación de la célula huésped (en las capas más superficiales) para prepararse para la fabricación y liberación de nuevos viriones²⁶.

Figura 4. Modelo de infección por VPH en cavidad bucal y faringe²⁷.

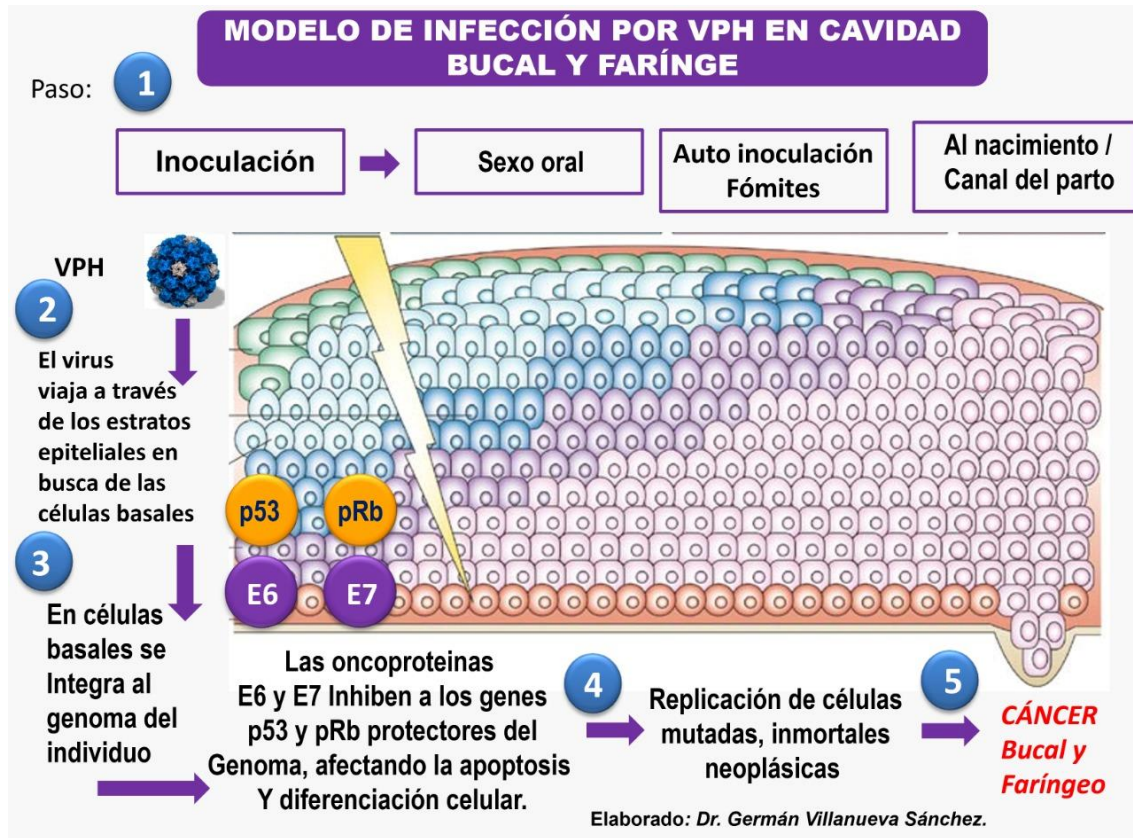
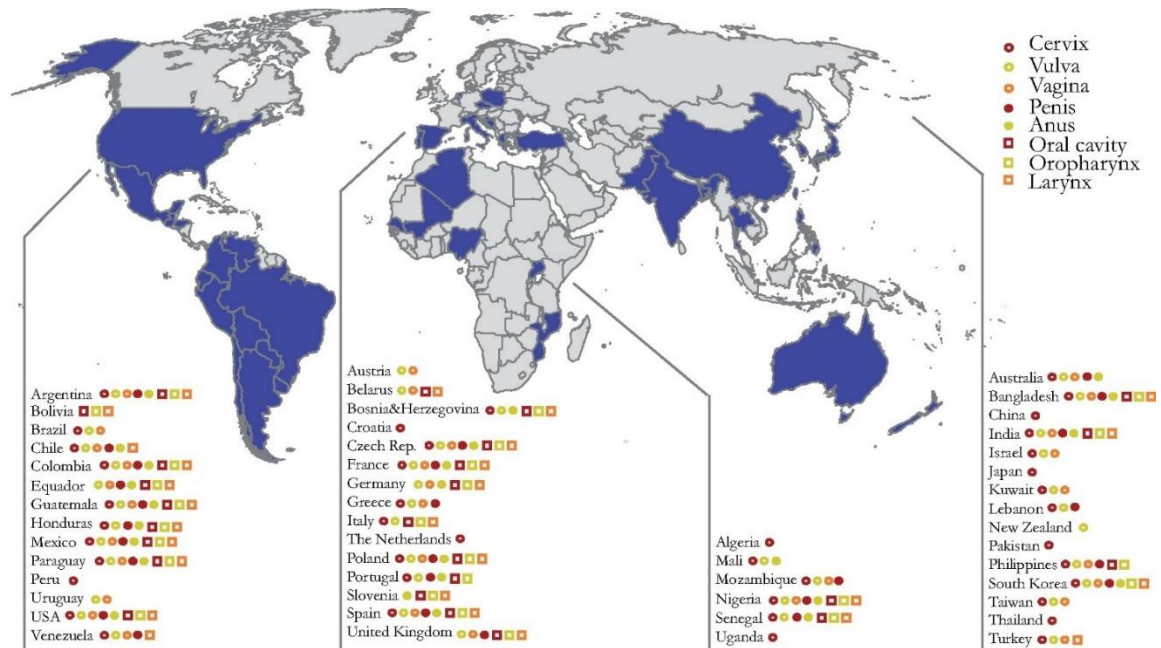


Figura 5. Sitios anatómicos incluidos de cada país²⁸.



1.2.2. Virus de Epstein-Barr (VEB)

El virus de Epstein-Barr (VEB) es uno de los ocho tipos de herpesvirus identificados. Al igual que otros herpesvirus, el VEB posee un genoma de ADN de doble cadena de considerable tamaño. Su genoma tiene una longitud aproximada de 172 kb y codifica alrededor de 80 proteínas y 46 ARN pequeños no traducidos con funciones específicas. Algunas de estas proteínas están involucradas en la replicación del genoma viral y en la producción de nuevas partículas virales durante el ciclo lítico (productivo) del virus²⁹.

El virus de Epstein-Barr (VEB) establece infecciones crónicas de larga duración en la cavidad oral de la mayoría de los adultos a nivel mundial. Por lo general, la infección se adquiere durante la primera infancia, y aproximadamente el 50% de los niños se encuentran infectados a la edad de 5 años. Esta infección persiste a lo largo de la vida de la persona³⁰. infecta alrededor del 95% de la población adulta en todo el mundo³¹. Las primeras infecciones por VEB, transmitidas principalmente a través de la saliva, pueden causar mononucleosis y siempre resultan en una infección de por vida. Esta persistencia implica un ciclo continuo entre la infección latente y la infección lítica o productiva. La fase de latencia ocurre principalmente en los linfocitos B, mientras que la infección lítica puede ocurrir tanto en las células B como en las células epiteliales. Durante la infección lítica, se expresan secuencialmente alrededor de 80 proteínas del VEB⁸. Es el primer virus humano conocido que tiene la capacidad de causar cáncer, y se encuentra asociado con el desarrollo de linfomas de Burkitt, linfomas de Hodgkin, cáncer nasofaríngeo y carcinomas gástricos³¹. En pacientes con sistemas inmunosuprimidos, como receptores de trasplantes o aquellos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), existe un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas asociadas al VEB. Estas neoplasias incluyen enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante, linfoma plasmático oral, sarcoma de Kaposi, leucoplasia vellosa oral, entre otros⁸.

1.2.3. VEB y enfermedades linfoproliferativas orales

La transmisión a través de la cavidad oral se dirige hacia las células epiteliales y los linfocitos B, que son abundantes en áreas linfoides como las amígdalas y las adenoides. Estas estructuras forman el anillo de Waldeyer y facilitan una entrada y salida eficiente del virus. Por lo tanto, el virus se encuentra con mayor frecuencia en las adenoides y las amígdalas, pero no en el paladar duro⁸.

En general, los linfomas en la cavidad oral son poco frecuentes y representan menos del 5% de todos los linfomas. Sin embargo, ocupan el tercer lugar en términos de frecuencia, después de los carcinomas orales de células escamosas y los carcinomas de glándulas salivales. Aunque el linfoma de Hodgkin, que se asocia con el VEB en aproximadamente el 50% de los casos, rara vez se presenta en la cavidad oral, se han reportado algunos casos que afectan la lengua, el paladar y las amígdalas. Los linfomas no Hodgkin asociados con el

VEB que ocurren con mayor frecuencia en la cavidad oral son los linfomas difusos de células B grandes y los linfomas de Burkitt. Los síntomas comunes de los linfomas no Hodgkin intraorales incluyen hinchazón y úlceras en diferentes sitios de la cavidad oral, como las amígdalas, las encías, la lengua, el paladar y la mucosa oral, así como movilidad dental y dolor. Estas lesiones pueden presentar manifestaciones clínicas similares a la enfermedad periodontal u osteomielitis⁸.

1.2.4. VEB y carcinoma oral

Los estudios epidemiológicos han mostrado diferentes tasas de infección por VEB en los carcinomas orales de células escamosas, que van desde ninguna asociación hasta el 100%. Estas variaciones pueden atribuirse a diferencias geográficas y étnicas. Sin embargo, también existen inconsistencias en los métodos de detección utilizados y en la prevalencia del VEB en la cavidad oral, lo que puede influir en los resultados y las conclusiones obtenidas⁸.

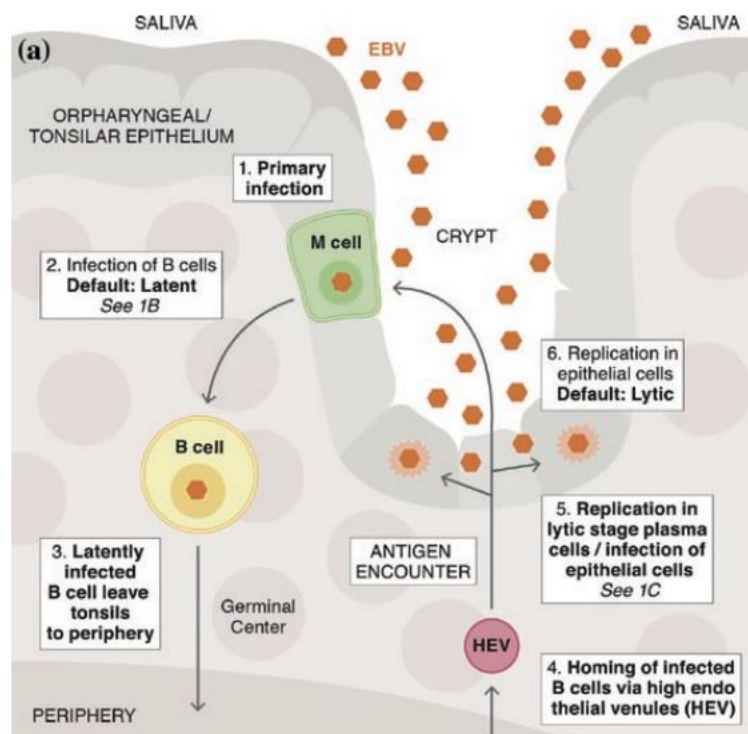


Figura 6. Ciclo de infección por VEB, a) ciclo de infección entre amígdalas y periferia según las hipótesis actuales; Paso 1: infección de la células M: Paso 2: infección de las células B a través de las células M: Paso 3: las células B infectadas de forma latente abandonan las amígdalas a través de la linfa eferente hacia la periferia; Paso 4: alojamiento de las células B infectadas a través de vénulas endoteliales; Paso 5: replicación de células plasmáticas en etapa lítica/infección de células epiteliales; y Paso 6: replicación en células epiteliales (lítica por defecto), lo que resulta en la salida de partículas de VEB en la saliva²⁶.

1.3 Teorías carcinogénesis

1.3.1 Teoría del modelo de evolución clonal o estocástica: descrito por Nowell en 1976, propone que cualquier célula madre puede adquirir el potencial para iniciar la formación de un tumor; es decir, se presenta al azar (figura 7)³².

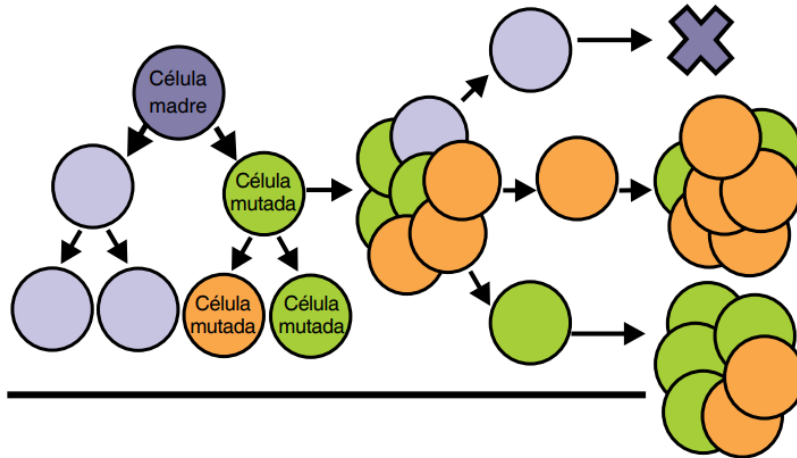


Figura 7. Modelo de evolución clonal o “estocástica” de la carcinogénesis. Este modelo sostiene que la transformación oncogénica resulta en una mutación al azar; por lo tanto, cualquier célula puede ser blanco para carcinogénesis³².

1.3.2 Teoría del modelo de células madre cancerígenas o jerárquico: propone que una pequeña población de células madre son las encargadas de producir, mantener y causar oncogenicidad. Este modelo nos proporciona una posible explicación a las continuas resistencias a la radioterapia y quimioterapia, donde las células cancerígenas pueden sobrevivir y resultar en recurrencia tumoral (figura 8)^{32, 33}.

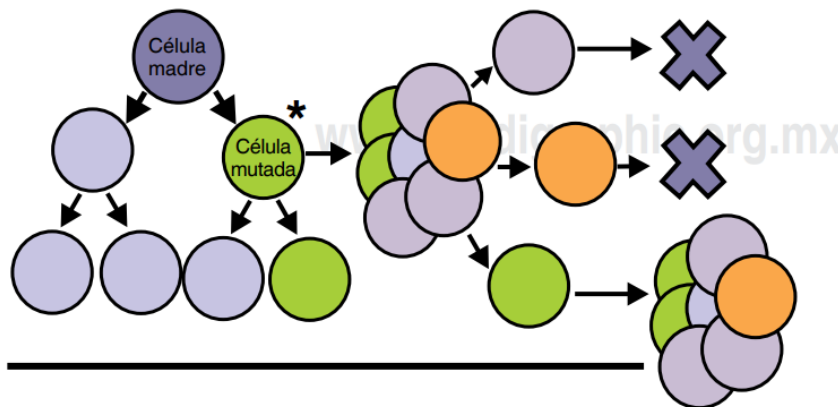


Figura 8. Modelo de células madre cancerígenas. Este modelo propone que un grupo de células con propiedades de células madre se encuentran predisuestas a causar oncogenicidad³².

1.4. Fisiopatología del cáncer oral

Para que una célula normal cambie su fenotipo y se transforme en una célula neoplásica se requieren bastantes mutaciones en varios genes, este proceso lleva tiempo.

El proceso de cáncer comienza con una célula de origen monoclonal que experimenta cambios atípicos, lo que conduce a la generación de más células anormales. Estas células anormales, a su vez, tienen la capacidad de influir en cambios similares en las células vecinas³⁴.

Aparte de las mutaciones inducidas por carcinógenos, las células también se ven afectadas por errores espontáneos que ocurren durante cada división celular y se acumulan con el tiempo. Estos errores constituyen un factor de riesgo intrínseco. Los radicales libres son productos normales del metabolismo celular, pero un exceso de ellos puede tener efectos genotóxicos³⁵.

Las mutaciones genéticas provocan cambios en los productos que normalmente serían codificados por un gen. En el contexto de la carcinogénesis, estas mutaciones pueden dar lugar a:

- a) Cánceres heredables causados por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales.
- b) Cánceres espontáneos en los cuales las alteraciones genéticas dependen de factores ambientales como virus, radiaciones o agentes químicos³⁴.

1.4.1. Interconexión entre el metabolismo y el ciclo celular en el cáncer

1.4.2. El ciclo celular y el efecto Warburg

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) son proteínas (serina/treonina) quinasas cuya actividad depende de una subunidad reguladora: una ciclina que proporcionan dominios esenciales para la actividad enzimática. Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) juegan un papel importante en el control de la división celular y modulan la transcripción en respuesta a varias señales extra e intracelulares³⁶ (figura 10).

La secuencia de eventos en la progresión del ciclo celular se encuentra coordinada mediante la activación secuencial de las quinasas dependientes de ciclina (CDK)³⁶. Las quinasas activadas por ciclinas fosforilan la ARN polimerasa II para garantizar la transcripción de proteínas que respaldan la biosíntesis, un proceso que requiere energía suministrada por la fosforilación oxidativa y/o la glucólisis. Las células cancerosas a menudo exhiben una mejora en la glucólisis aeróbica (producción de lactato incluso en presencia de oxígeno), un fenómeno metabólico conocido como el "efecto Warburg"³⁷.

1.4.3. El efecto Warburg

Las células cancerígenas emplean tanto el metabolismo oxidativo convencional como el metabolismo anaeróbico glicolítico. Sin embargo, su proliferación está marcada por un cambio hacia el aumento del metabolismo glicolítico incluso en presencia de oxígeno. El efecto Warburg también favorece un pH alcalino intracelular que es una fuerza impulsora en muchos aspectos de la proliferación de células cancerígenas y de la agresividad del cáncer. Este metabolismo conduce a alteraciones epigenéticas y genéticas con la aparición de múltiples fenotipos de células nuevas que mejoran el crecimiento y la agresividad de las células cancerígenas ³⁷.

El efecto Warburg promueve el crecimiento celular, la capacidad de invasión y la resistencia a la apoptosis ^{37, 38}. La reprogramación metabólica es impulsada por condiciones de baja oxigenación (hipoxia) y el factor de transcripción inducido por la hipoxia-1 (HIF-1)³⁹, los genes Myc y varios oncogenes que promueven fenotipos agresivos⁴⁰. El efecto de Warburg se vincula con la transición del metabolismo oxidativo al metabolismo reductor, lo cual está asociado a la inhibición del piruvato deshidrogenasa (PDH) por la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK 1), así como la inhibición del complejo IV de la cadena respiratoria, que se relaciona con la deficiencia de p53⁴¹(figura 9).

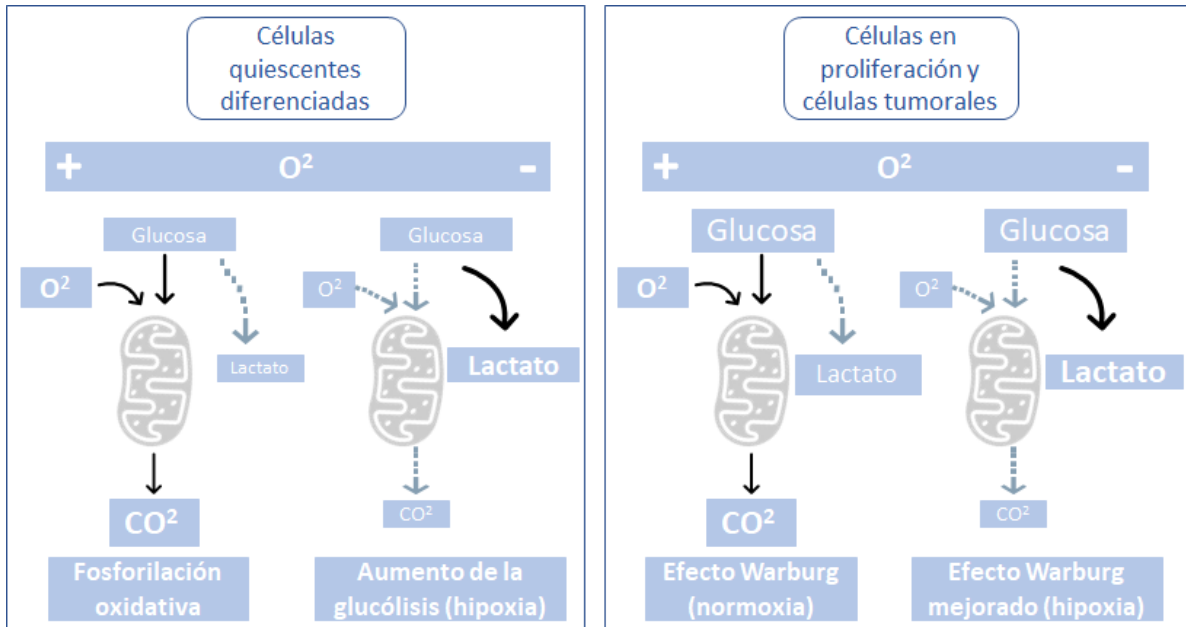


Figura 9. El fenotipo de Warburg. Las células tumorales, así como algunas células normales en proliferación, y las células madre consumen glucosa a un ritmo alto, convirtiendo gran parte de ella en lactato en lugar de metabolizarla a través de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Tanto las células normales inactivas como las células proliferantes o tumorales pueden responder a condiciones de bajo nivel de oxígeno disminuyendo el consumo de oxígeno y aumentando la glucólisis. (fuente directa)

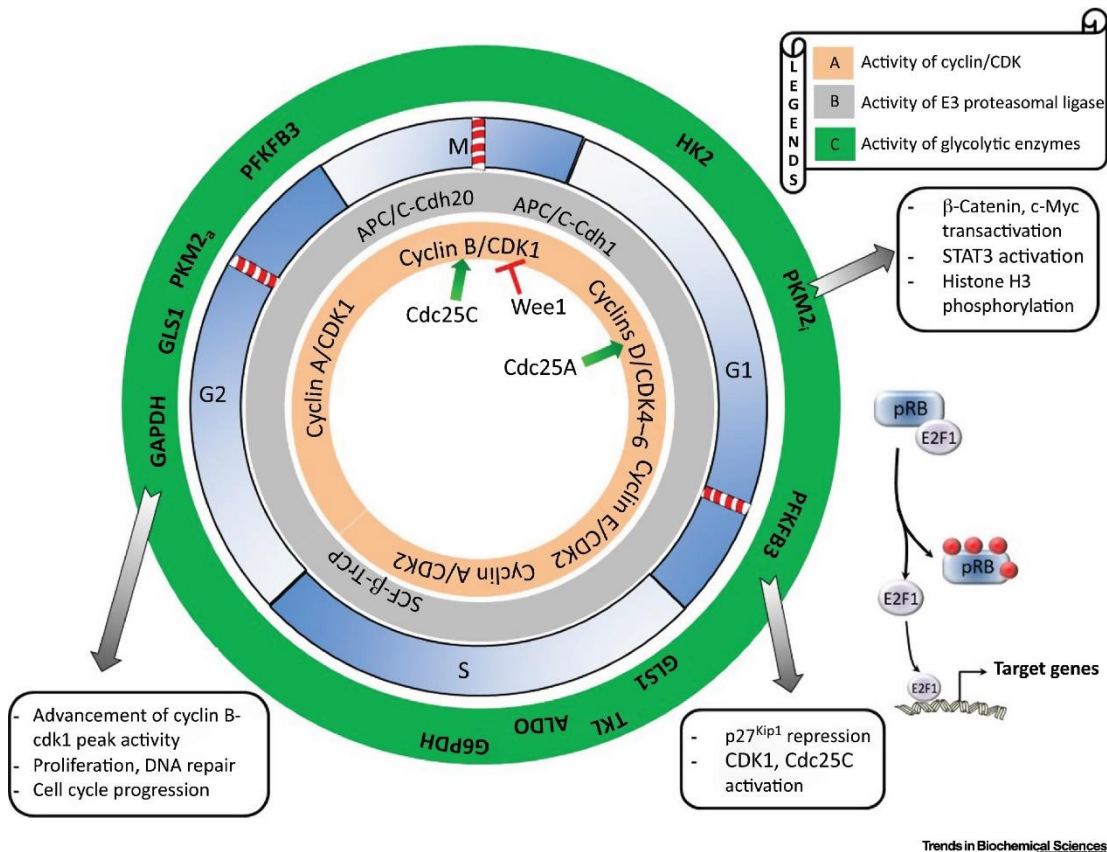


Figura 10. Modelo de progresión del ciclo celular. (A) la progresión del ciclo celular está controlada por la activación periódica de las principales ciclinas-CDK⁴⁵.

1.5. El ciclo celular

El ciclo celular es un proceso secuencial que ocurre de manera irreversible y está regulado por tres puntos de control clave: la interfase, la mitosis y la citocinesis. La regulación de estos complejos mecanismos en el ciclo celular ha sido objeto de extensos estudios en células de levaduras y mamíferos, y se han identificado más de 20 quinasas de dependencia ciclínica (CDK)^{36, 41}. Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 1, 2, 4 y 6 desempeñan una función crucial en la progresión del ciclo celular, el cual se encuentra considerablemente alterado en las células cancerígenas^{43, 44}.

1.5.1. Interfase

La interfase generalmente representa el 90% del tiempo total requerido para el ciclo celular y procede en tres fases (G1, S y G2).

- La fase G1 del ciclo celular se caracteriza por ser una etapa de crecimiento, en la cual las células se abastecen de metabolitos y ocurre la mayor parte de la biosíntesis. Esta fase es la más extensa, pero también la más variable en términos de duración.

Durante la fase G1, las células sintetizan proteínas y se preparan para la replicación del ADN, que tiene lugar en la fase S. En la fase G2, las células intensifican la síntesis de lípidos de novo necesarios para la formación de la membrana y se aseguran de que todo esté listo para dar inicio al proceso de mitosis⁴⁵.

- La fase M del ciclo celular es un período relativamente corto que abarca la formación del huso de los cromosomas, seguido de su segregación y división nuclear. Esta fase se divide en varias subfases:
 1. Profase: se produce la desintegración de la envoltura nuclear, la condensación cromosómica y la asociación con el huso mitótico.
 2. Prometáfase: los cromosomas replicados se alinean en el huso.
 3. Metafase: los cromosomas se orientan de manera correcta en la placa central.
 4. Anafase: las cromátidas hermanas se separan hacia polos opuestos del huso.
 5. Telofase: se reensamblan las envolturas alrededor de los núcleos hijos. La telofase generalmente se sigue inmediatamente de la división celular (citocinesis)
- La citocinesis es el proceso en el que se dividen los núcleos, el citoplasma, los organelos y la membrana celular, resultando en la separación de dos células hijas que poseen conjuntos idénticos de cromosomas y componentes celulares aproximadamente iguales⁴⁵.

La progresión del ciclo celular es un proceso complejo que está rigurosamente controlado por activadores, como las ciclinas CDK, y por inhibidores que degradan las ciclinas o impiden su activación secuencial. Los errores que se producen en diversas etapas del ciclo celular pueden dar lugar a la apoptosis o causar inestabilidad genética, lo que favorece el desarrollo agresivo del cáncer. Las anomalías en la citocinesis pueden conducir a la formación de células con múltiples núcleos, un fenómeno conocido como endoreplicación⁴⁵.

1.6. Genes supresores del cáncer

Los genes supresores de tumores desempeñan un papel crucial en varios procesos de división celular, controlándolos de manera precisa. Estos genes regulan la expresión génica, el ciclo celular, la muerte celular programada y la estabilidad del genoma. Cuando estos genes sufren mutaciones que resultan en una pérdida de su actividad, las proteínas que codifican no se producen o no funcionan correctamente. Esto impide que la célula responda adecuadamente a los mecanismos de control que regulan la división celular, lo que puede llevar a una proliferación celular descontrolada. En algunos casos, esto puede dar lugar al desarrollo de neoplasias y a la progresión hacia formas más agresivas de cáncer (figura 11)^{35, 46}.

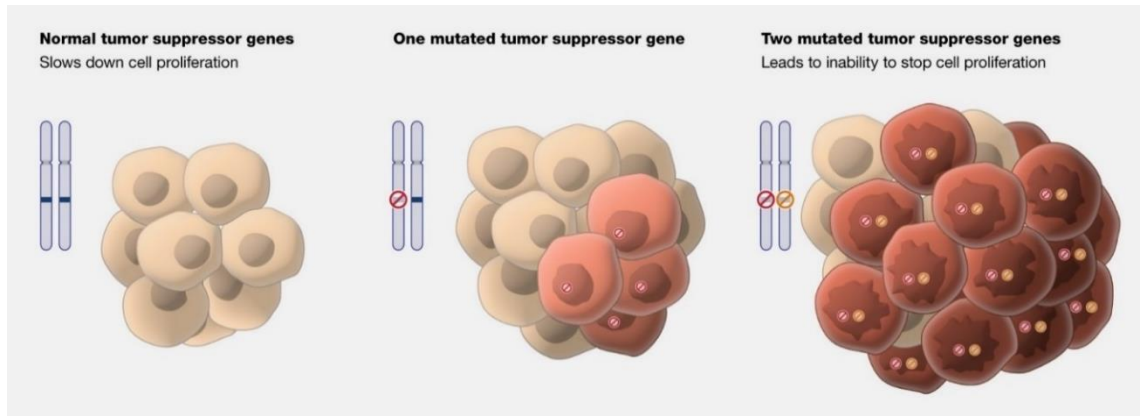


Figura 11. Genes supresores de tumores ⁴⁶.

1.6.1. Gen Rb

El gen del retinoblastoma es el primer gen conocido como supresor de tumores (figura 12). Este gen produce la proteína pRB, que actúa como un inhibidor en el avance de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Cuando la célula recibe señales de factores de crecimiento, la proteína pRB se desactiva, eliminando así la restricción y permitiendo que la célula pase el punto de control G1-S. Si falta la proteína pRB o si una mutación altera su función, se elimina la restricción molecular en el ciclo celular y la célula avanza sin control hacia la fase S⁴⁷.

La ciclina D1 es una proteína inestable fundamental para la progresión de G1 mediante la activación del complejo CDK4/6 que lleva a la fosforilación de la proteína pRB. La fosforilación de la proteína pRB es esencial para la continuación del ciclo celular. Si pRB no está fosforilada se bloquea el ciclo celular. Se ha encontrado sobreexpresión de ciclina D en carcinoma orales pRB fosforilada libera un factor de transcripción que induce la activación de los genes que regulan la síntesis de ciclina E y ciclina A⁴⁷.

La producción de ciclina E tiene lugar durante la fase G1 tardía del ciclo celular. Esta ciclina se une a la CDK2, formando un complejo activo que estimula la síntesis de enzimas y proteínas requeridas para la replicación del ADN⁴⁸.

Durante la fase S, la ciclina A cumple la función de activar la CDK1. El complejo formado por la ciclina A y la CDK1 promueve la síntesis de proteínas involucradas en la mitosis durante la fase G2. Estas proteínas son las responsables de la división celular en la fase M⁴⁸.

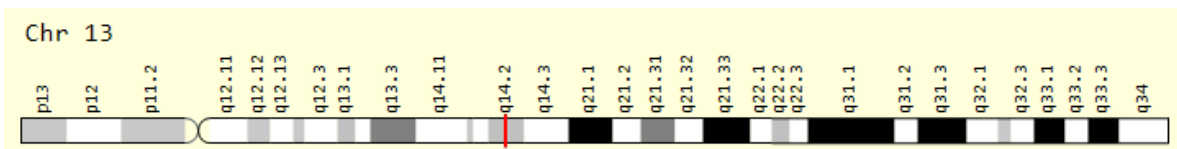


Figura 12. Vista genómica para el gen RB1, ubicación cromosómica 13q14.2⁴⁹.

1.6.2. Gen p53

p53 es uno de los genes supresores de tumores más ampliamente estudiados en el campo de la investigación del cáncer (figura 13). Es importante destacar que más del 50% de los tumores presentan mutaciones que llevan a la pérdida de función de p53, lo que lo convierte en un supresor de tumores clásico. Funcionalmente, p53 actúa como un factor de transcripción nuclear que activa la expresión de varios genes diana implicados en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la muerte celular apoptótica. En respuesta a condiciones de estrés celular, como daño en el ADN, p53 se activa y desencadena mecanismos de control del ciclo celular, reparación del ADN y/o muerte celular apoptótica. De esta manera, p53 juega un papel crucial en el mantenimiento de la integridad genómica para prevenir la acumulación de alteraciones genéticas⁵⁰.

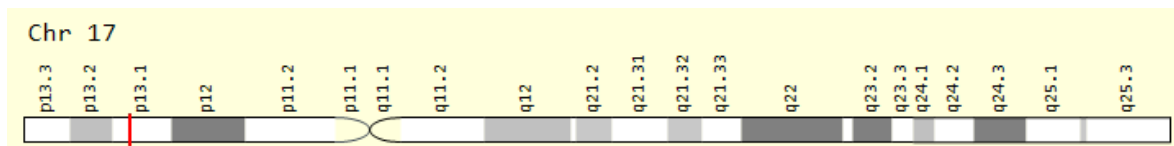


Figura 13. Vista genómica para el gen p53, ubicación cromosómica 17p13.1⁴⁹.

1.6.3. Gen p73

El gen p73 desempeña un papel en la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la progresión celular⁴⁵. Este gen es responsable de la codificación de un miembro de la familia de factores de transcripción p53, los cuales están implicados en las respuestas celulares ante el estrés y en el desarrollo. Se localiza en una región del cromosoma 1p36 que frecuentemente se encuentra eliminada en el neuroblastoma y otros tipos de tumores. Se cree que esta región contiene múltiples genes supresores de tumores⁵² (figura 14).

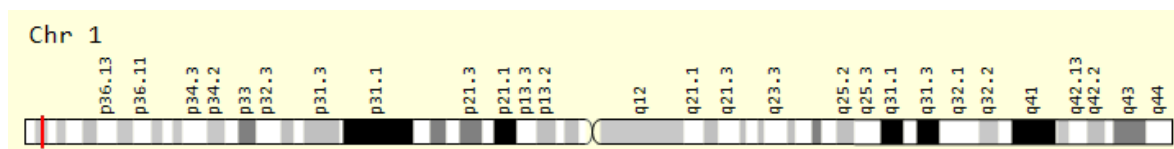


Figura 14. Vista genómica para el gen p73, ubicación cromosómica 1p36.32⁴⁹.

1.7. Características distintivas del cáncer

Las ocho características distintivas del cáncer, capacidades distintivas y complementarias que permiten el crecimiento tumoral y la difusión metastásica, siguen proporcionando una base sólida para la comprensión de la biología del cáncer (figura 16).

1. La señalización de proliferación sostenida es un rasgo fundamental de las células cancerosas, ya que les confiere la capacidad de mantener una proliferación crónica. En los tejidos normales, se controla minuciosamente la producción y liberación de señales que promueven el crecimiento celular, lo que guía la entrada y progresión de las células a través del ciclo de crecimiento y división. Esto asegura un control adecuado del número de células y, por ende, el mantenimiento de la arquitectura y función del tejido normal. Sin embargo, las células cancerosas, al desregular estas señales, adquieren el control autónomo de su destino^{53, 54}.
2. La evasión de los supresores del crecimiento es otra característica distintiva de las células cancerosas. Además de generar y mantener señales de crecimiento positivas, estas células también deben eludir los mecanismos que regulan negativamente la proliferación celular. Muchos de estos mecanismos dependen de la acción de los genes supresores de tumores. A lo largo de la investigación en cáncer humano y animal, se han identificado numerosos supresores tumorales que operan de diversas formas para limitar la proliferación celular o la supervivencia. Dos ejemplos prototípicos de genes supresores de tumores son el gen del retinoblastoma (RB) y el gen TP53, los cuales desempeñan un papel central en dos circuitos de regulación celular complementarios. Estos circuitos determinan si las células proliferarán, activarán mecanismos de detección del crecimiento o iniciarán el programa de muerte celular conocido como apoptosis^{53, 54}.
3. La resistencia a la muerte celular es otro rasgo distintivo en las células cancerígenas. Aunque el programa de muerte celular, conocido como apoptosis, está presente en la mayoría de las células normales del cuerpo, suele permanecer latente. La función de la apoptosis en organismos multicelulares radica en la eliminación de células anormales cuya presencia podría amenazar la integridad del organismo. Es por esta razón que las células cancerosas, en su desarrollo, suelen desactivar o debilitar este programa de muerte celular de manera recurrente, si no en todos los casos^{53, 55}.
4. La promoción de la inmortalidad replicativa es un aspecto crucial para las células cancerosas, ya que necesitan tener un potencial replicativo ilimitado para formar tumores macroscópicos. Esta capacidad contrasta drásticamente con el comportamiento de la mayoría de las células normales en el cuerpo, las cuales tienen un número limitado de ciclos de crecimiento celular y división. Estas limitaciones están asociadas con dos barreras distintas para la proliferación

celular: la secuencia replicativa, que implica una entrada típicamente irreversible a un estado no proliferativo pero viable, y la crisis, que conlleva la muerte celular^{53, 55}.

5. La inducción de la angiogénesis es otro proceso fundamental en las células cancerosas. Al igual que los tejidos normales, los tumores necesitan un suministro de nutrientes y oxígeno, así como la capacidad de eliminar los desechos metabólicos y el dióxido de carbono. La formación de nuevos vasos sanguíneos, conocida como neovascularización tumoral, se encarga de satisfacer estas necesidades^{53, 55}.
6. La activación de la invasión y metástasis es un proceso complejo que consta de varias etapas, a menudo representado como una cascada metastásica. Esta descripción implica una serie de cambios celulares y biológicos que ocurren de manera secuencial. Comienza con la invasión local, seguida de la intravasación de las células cancerosas hacia los vasos linfáticos y sanguíneos cercanos. Posteriormente, las células cancerosas atraviesan los sistemas linfáticos y sanguíneos, escapando de los vasos hacia los tejidos distantes (extravasación). Luego se forman pequeños conglomerados de células cancerosas (micrometástasis), los cuales pueden crecer y dar lugar a tumores macroscópicos. Este último paso se conoce como colonización^{53, 55}.
7. La evasión de la destrucción por parte del sistema inmunológico es un aspecto importante en la formación y progresión de los tumores. Existe una teoría antigua sobre la vigilancia inmunológica que sostiene que las células y los tejidos son constantemente monitoreados por un sistema inmunológico alerta, el cual es responsable de reconocer y eliminar la mayoría de las células cancerosas incipientes y los tumores en sus primeras etapas. Según esta lógica, los tumores clínicamente detectables han desarrollado mecanismos para evitar ser reconocidos por los diferentes componentes del sistema inmunológico o han logrado limitar su capacidad para eliminarlos, permitiéndoles evadir su erradicación. La falta de vigilancia inmunológica en los tumores se ha evidenciado por el aumento notable de ciertos tipos de cáncer en individuos inmunocomprometidos. Sin embargo, la mayoría de estos casos son cánceres inducidos por virus, lo que sugiere que el control de este tipo de cánceres en individuos normalmente depende de la reducción de la carga viral en aquellos que están infectados^{53, 55}.

1.7.1. Dos características omnipresentes que facilitan la adquisición de características distintivas

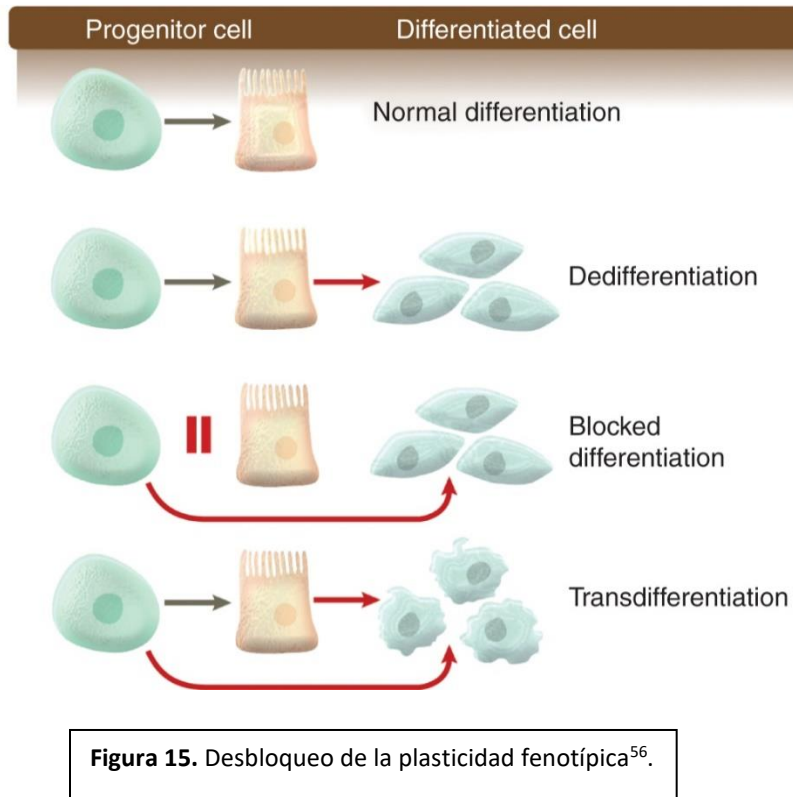
Se ha definido a las características del cáncer como las capacidades funcionales adquiridas que permiten a las células cancerígenas sobrevivir, proliferar y diseminarse. Su adquisición es posible gracias a dos *características capacitadoras* (figura 17).

- La principal característica es el proceso de inestabilidad genómica presente en las células cancerosas, lo cual resulta en la aparición de mutaciones aleatorias, incluyendo modificaciones en la estructura de los cromosomas. Dentro de estas alteraciones genéticas poco comunes se pueden encontrar cambios que pueden dar lugar a características individuales distintivas.
- Otra característica que contribuye a la capacidad de las células cancerígenas es la presencia de un estado inflamatorio en lesiones premalignas y malignas. Diversos tipos de células pertenecientes al sistema inmunitario, tanto innato como adaptativo, se infiltran en las neoplasias, y algunas de ellas desempeñan un papel en la promoción del avance del tumor mediante diversos mecanismos^{53, 55}.

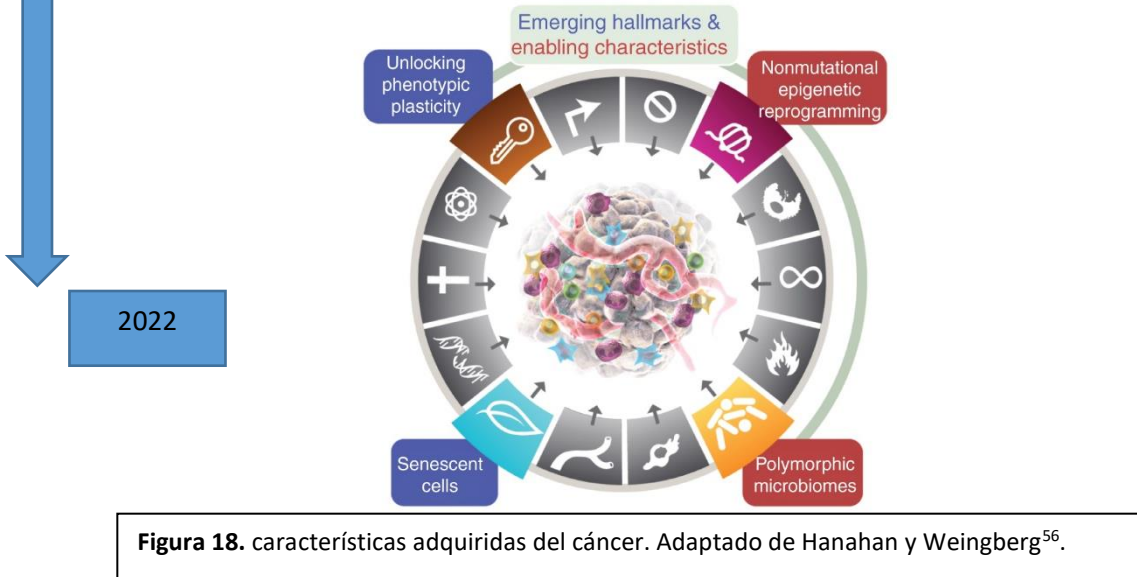
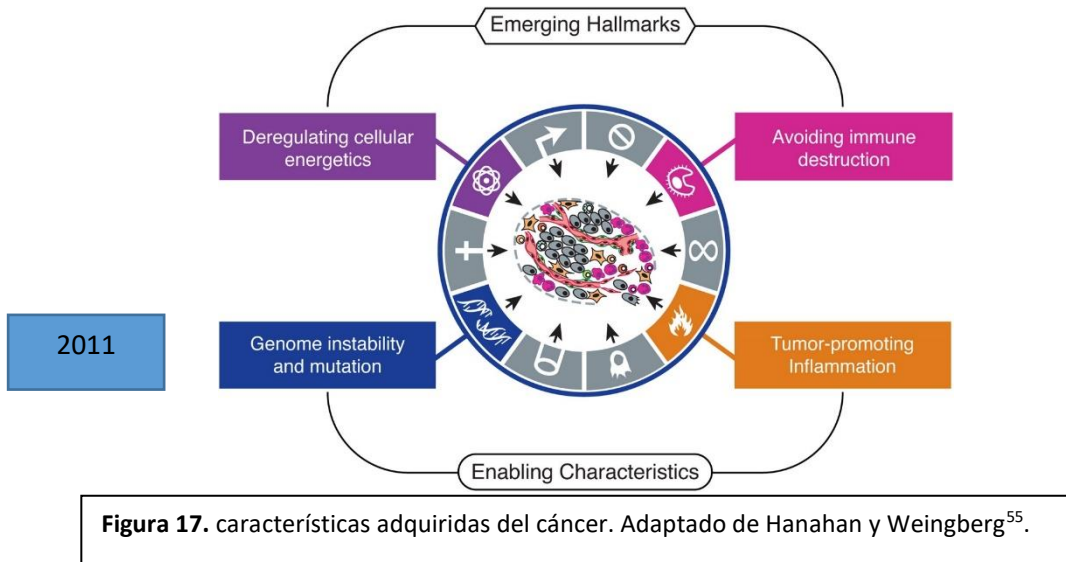
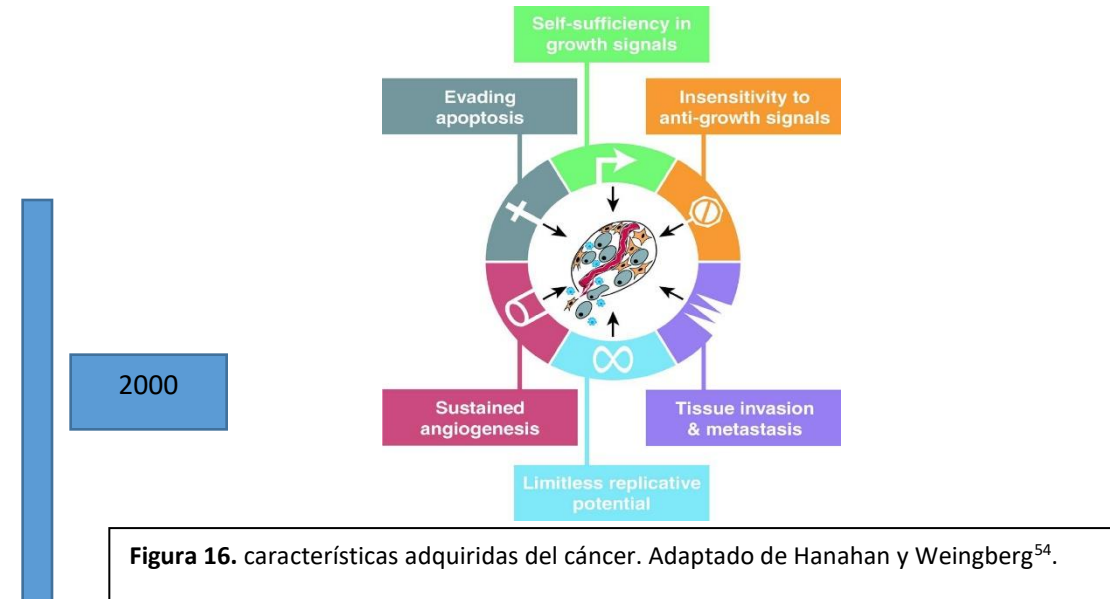
1.7.2. Características distintivas del cáncer: nuevas dimensiones 2022

- El desbloqueo de la plasticidad fenotípica es un proceso crucial en la patogénesis del cáncer. Durante la formación de órganos, el desarrollo y la organización de las células en tejidos para que asuman funciones en un entorno homeostático, se produce una diferenciación terminal. En este proceso, las células progenitoras dejan de crecer, a veces de manera irreversible, al completar estos procesos. La diferenciación celular, en la mayoría de los casos, implica una disminución en la proliferación y actúa como una barrera para el crecimiento descontrolado que se requiere para la formación de neoplasias.

Hay cada vez más evidencias de que desbloquear la capacidad de plasticidad fenotípica, que normalmente está restringida, es un componente crítico en el desarrollo del cáncer. Esta plasticidad puede manifestarse de diferentes maneras. Por lo tanto, las células cancerígenas emergentes, que se originan a partir de células normales que han avanzado hacia un estado de diferenciación completa, pueden revertir su curso al desdiferenciarse y adquirir estados celulares similares a las células progenitoras (figura 15 y 18)⁵⁶.



- Las células senescentes representan una forma de detención proliferativa que generalmente es irreversible. Se cree que este mecanismo evolucionó como una manera de mantener la homeostasis tisular y complementar la muerte celular programada, al detener el ciclo de división celular. Durante mucho tiempo, se ha considerado que la senescencia celular actúa como un mecanismo protector contra el desarrollo de neoplasias, ya que induce la senescencia en las células cancerosas. Sin embargo, nuevas evidencias revelan lo contrario: en ciertos contextos, las células senescentes pueden estimular de diversas formas el desarrollo y la progresión maligna de tumores⁵⁶.



1.8. Desórdenes potencialmente malignos

Antes de que se desarrolle el Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE), pueden aparecer ciertas alteraciones morfológicas en la mucosa oral, conocidas como desórdenes potencialmente malignos. Algunos de estos desórdenes tienen un alto potencial de transformación maligna. Clínicamente, podemos observar lesiones eritematosas (eritroplasias), lesiones blancas (leucoplasias) asintomáticas, o una combinación de ambas (eritroleucoplasias). Las alteraciones celulares y tisulares que se presentan en el epitelio, conocidas como displasia epitelial, son características exclusivas y representan una etapa previa al desarrollo de carcinoma. A medida que la displasia epitelial se vuelve más severa, aumenta la probabilidad de una transformación maligna⁵⁷(tabla 2).

La frecuencia de transformación maligna de los desórdenes potencialmente malignos (DPM) a Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) varía principalmente según la población, sus hábitos y la ubicación de la lesión. Se observa la tasa más alta de progresión hacia el cáncer en lesiones de tipo eritroplasia o eritroleucoplasia, las cuales tienen una apariencia irregular y una textura granular o verrugosa⁵⁷.

Es crucial realizar un diagnóstico temprano, ya que los estadios iniciales del cáncer bucal permiten un tratamiento menos agresivo y, por lo tanto, reducen la morbilidad. Se ha demostrado que realizar inspecciones periódicas de la cavidad oral puede disminuir en un 32% la mortalidad por cáncer oral. Durante esta inspección, se deben palpar de manera secuencial todos los tejidos blandos de la cavidad oral, así como los ganglios de cabeza y cuello. Se debe prestar atención a lesiones eritematosas o blancas, úlceras y lesiones induradas. Estas pueden presentarse como erosiones, masas exofíticas o lesiones periodontales (figuras 19-28). Es importante tener en cuenta que la biopsia de tejido sospechoso es el estándar de oro para el diagnóstico de desórdenes potencialmente malignos (DPM)⁵⁷.

Tabla 2. Presentaciones clínicas y diagnóstico diferencial de algunos desordenes potencialmente malignos comunes y trastornos recién agregados⁵⁸.

Desorden	Síntomas	Presentación clínica	Condiciones clínicas para excluir en el diagnóstico
Leucoplasia oral	<p>Generalmente asintomático</p> <p>Algunas molestias</p>	<p>Leucoplasia homogénea: uniformemente blanca, plana y delgada, con una superficie lisa que puede presentar grietas poco profundas. No se puede borrar.</p> <p>Leucoplasia no homogénea: (subtipos)</p> <p><i>Leucoplasia nodular:</i> pequeñas excrecencias polipoides o redondeadas, excrecencias rojas o blancas</p> <p><i>Leucoplasia verrucosa:</i> la superficie esta elevada, exofítica, arrugada o corrugada</p> <p><i>Eritroleucoplasia:</i></p> <p>Mixto, blanco y rojo (moteado) pero conservando predominantemente un carácter blanco. Los márgenes pueden ser irregulares</p>	<p>Nevo blanco esponjoso</p> <p>Queratosis por fricción, incluida la queratosis de la cresta alveolar</p> <p>Lesión química</p> <p>Infección crónica por candida</p> <p>Leucoedema</p> <p>Gránulos de Fordyce</p> <p>Injerto de piel</p> <p>Leucoplasia vellosa oral</p> <p>Leucoqueratosis nicotínica del paladar (paladar del fumador)</p> <p>Lesiones por VPH, por ejemplo, condilomas o verrugas</p> <p>Lengua geográfica/glositis migratoria</p> <p>Liquen plano o lesiones liquenoides</p>

Tabla 2. Presentaciones clínicas y diagnóstico diferencial de algunos desordenes potencialmente malignos comunes y trastornos recién agregados⁵⁸.

Desorden	Síntomas	Presentación clínica	Condiciones clínicas para excluir en el diagnóstico
Eritroplasia oral	Malestar, hormigueo y sensibilidad al tacto, bebidas calientes o alimentos picantes	Una mancha roja localizada con márgenes bien definidos y una superficie mate	<p>Candidiasis eritematosa</p> <p>Estomatitis asociada a prótesis dentales</p> <p>Eritema migratorio</p> <p>Trastornos erosivos e inflamatorios/infecciosos</p> <p>Gingivitis descamativa</p> <p>Lupus eritematoso discoide</p> <p>Liquen plano erosivo</p> <p>Penfigoide</p> <p>Pénfigo vulgar</p> <p>Hamartomas vasculares</p> <p>Neoplasias vasculares</p> <p>Liquen plano (particularmente en etapas tempranas)</p>
Leucoplasia verrucosa proliferativa	Algunas molestias	Múltiples manchas gruesas y blancas en más de dos sitios orales diferentes, que se encuentran con frecuencia en la encía, los procesos alveolares y el paladar. La mayoría presente con un patrón verrucoso. Las lesiones se diseminan y se unen durante el desarrollo. Recurrencia en un área previamente tratada	

Tabla 2. Presentaciones clínicas y diagnóstico diferencial de algunos desordenes potencialmente malignos comunes y trastornos recién agregados⁵⁸.

Desorden	Síntomas	Presentación clínica	Condiciones clínicas para excluir en el diagnóstico
Liquen plano oral	Asintomático La variedad erosiva/ulcerativa es dolorosa	En su mayoría líneas blancas o como una placa blanca <i>Reticular:</i> líneas blancas en forma de encaje <i>Lineal, anular:</i> varias presentaciones como líneas o anillos Papular: puntos blancos Tipo placa: mancha blanca Atrófico, erosivo y ulcerativo: rojo y ulcerado Ampollosos: vesicular	Reacciones de hipersensibilidad de contacto liquenoide oral Reacciones orales a medicamentos liquenoides Lesiones liquenoide orales Lesiones liquenoides en personas que consumen nuez de betel Penfigoide de las membranas mucosas Lupus eritematoso oral Leucoplasia verrucosa proliferativa
Fibrosis submucosa oral	Sensación de ardor a la comida picante Trismus	Mucosa oral de color blanco Perdida marcada de las papilas de la lengua Movilidad limitada de la lengua Úvula deformada	Esclerodermia
Nuevo en la clasificación de 2020			
Lesión liquenoide oral	Asintomático Las áreas rojas y atróficas pueden ser dolorosas	Líneas blancas (reticulares en forma de encaje, lineales o anulares), papulares a veces tipo placa. Rojo y erosivo con estrías blancas. asimétrico	Liquen plano oral
Enfermedad de injerto oral versus huésped	Las áreas rojas y atróficas pueden ser dolorosas	Antecedente de trasplante alogénico de células hematopoyéticas	Liquen plano oral Reacción de contacto liquenoide oral



Figura 19. leucoplasia homogénea con una apariencia plana, delgada y uniformemente blanca que afecta el lado ventrolateral de la lengua. El color y la apariencia imitan la pintura blanca cepillada sobre la mucosa⁵⁹.



Figura 20. Leucoplasia homogénea en el borde lateral derecho de la lengua⁶⁰.



Figura 21. Lesión mixta roja y blanca, potencialmente maligna, en la mucosa bucal⁶⁰.



Figura 22. Leucoplasia no homogénea en el borde lateral de la lengua. La lesión muestra áreas rojas y blancas irregulares y puede denominarse "leucoplasia moteada"⁶⁰.



Figura 23. Leucoplasia verrucosa proliferativa que afecta encía, mucosa alveolar y bucal⁵⁹.



Figura 24. Eritroplasia de los bordes de la lengua⁶¹.



Figura 25. Liquen plano: red liquenoide y placas de la cara dorsal de la lengua⁶¹.

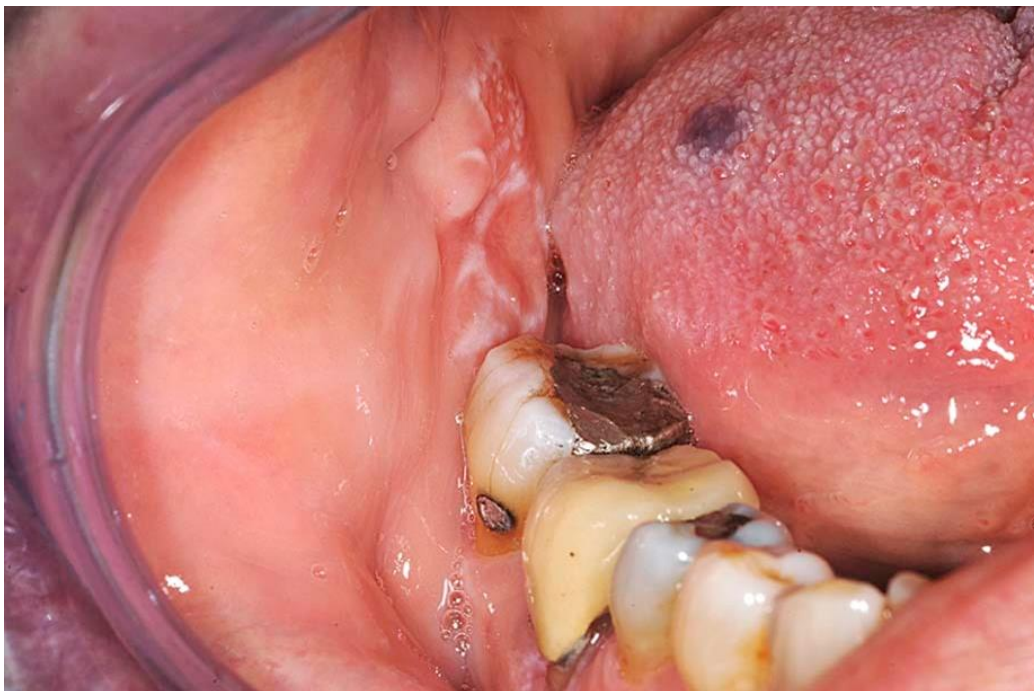


Figura 26. Lesiones liquenoides orales muy próximas a restauraciones de amalgama en los molares inferiores⁵⁹.

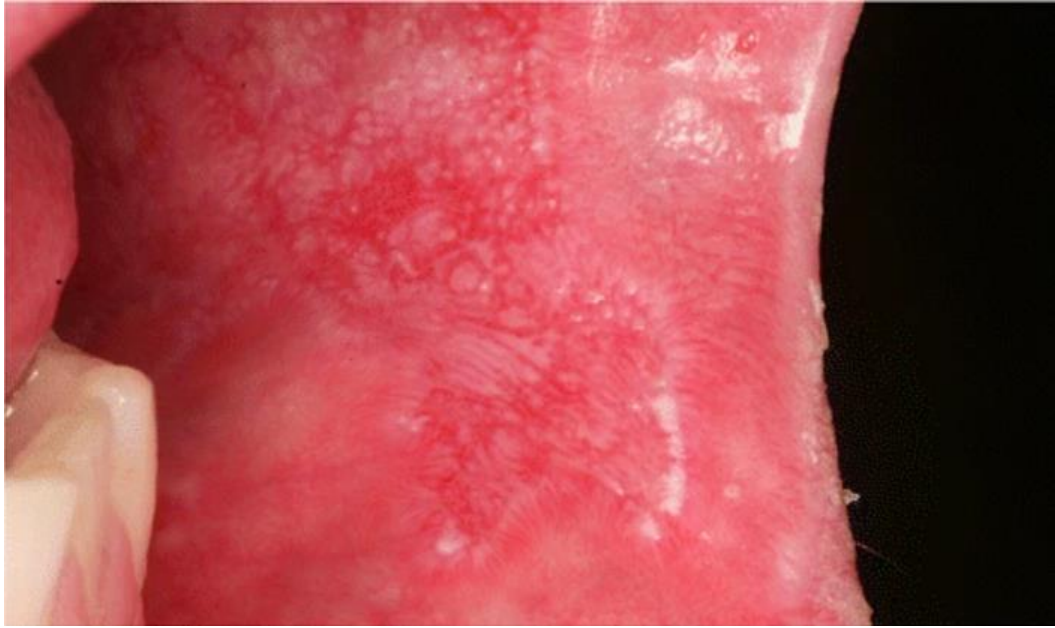


Figura 27. Lupus discoide oral: mucosa bucal izquierda que muestra eritema, pápulas blancas centrales y estrías blancas⁶².

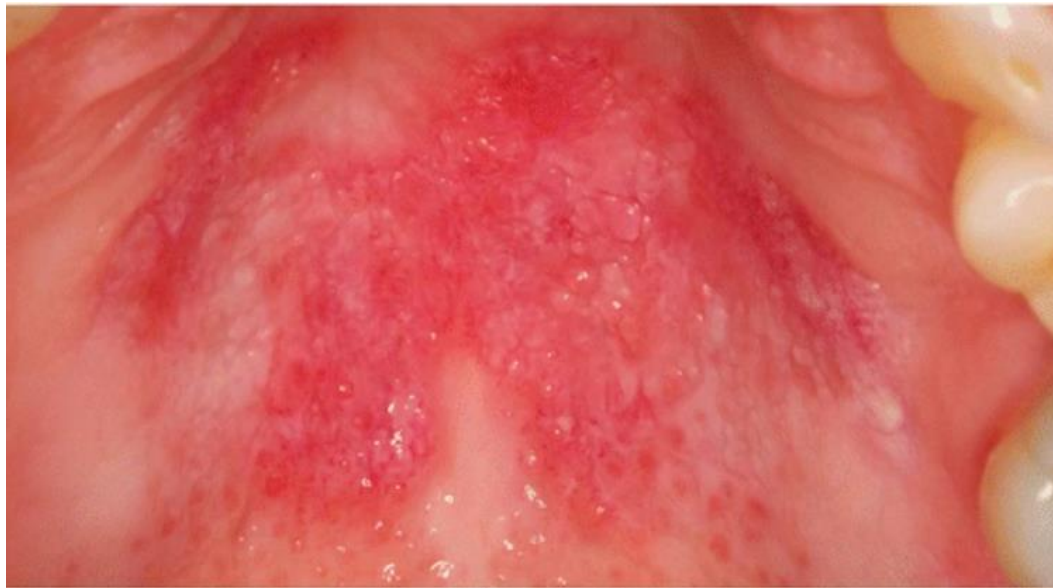


Figura 28. Eritema con erosión, pápulas y estrías blancas en el paladar duro en un paciente con lupus discoide eritematoso⁶².

1.8.1. Síntomas del cáncer oral según el sitio de afectación

- Labios superior e inferior y cara interna
 - 1.- Eritema, úlcera o crecimiento.
 - 2.- Salivación excesiva (pérdida de competencia de los labios).
 - 3.- Formación de escaras (costras) en los labios⁹.

- Lengua
 - 1.- Dolor irradiado al oído
 - 2.- Cambio en la voz y dificultad al movimiento (afectación de los músculos profundos)
 - 3.- Disfagia (dificultad para tragar)⁶³.

- Encías
 - 1.- Movilidad dental y dolor
 - 2.- Fracturas patológicas
 - 3.- Expansión cortical mandibular
 - 4.- Pérdida de sensibilidad de los labios⁹.

- Piso de la boca
 - 1.- Dificulta para tragar (disfagia) y hablar (anquiloglosia)
 - 2.- Movilidad dental y dolor
 - 3.- En raras ocasiones, dificultad para respirar si el crecimiento eleva la lengua⁹.

- Paladar duro
 - 1.- Dificultad para tragar (disfagia) y hablar debido al crecimiento
 - 2.- Dolor irradiado el oído
 - 3.- Movilidad dental y dolor⁹.

- Otras partes de la cavidad oral no específicas
 - 1.- Engrosamiento de la mucosa o la piel (afectación subcutánea)
 - 2.- Reducción de la apertura mandibular (trismus)
 - 3.- Reducción crónica de la apertura de la boca (fibrosis submucosa)
Asociado con mayor frecuencia al consumo de tabaco⁹.

1.8.2. Síndromes paraneoplásicos

son manifestaciones clínicas sistémicas que no están directamente relacionadas con el carcinoma de células escamosas, pero que pueden presentarse como los primeros síntomas sistémicos.

- A) Fiebre de origen desconocido, que es inducida por la liberación de pirógenos por parte de las células tumorales y las interleucinas producidas por las células inflamatorias de la zona⁶⁴.
- B) Pérdida excesiva de peso, que es muy común en pacientes con cáncer. Aunque su causa no se comprende completamente, podría estar relacionada con un aumento en la tasa metabólica que ocurre en las infecciones malignas⁶⁴.
- C) Anemia, que es una patología frecuente relacionada con enfermedades malignas. Puede ser causada por hemorragia crónica, desnutrición y afectación de los tejidos que componen la sangre⁶⁴.
- D) Problemas neurológicos que pueden manifestarse con diversos grados de disfunción motora y sensitiva, y pueden desencadenar neuropatía periférica, debilidad, pérdida de la visión, convulsiones y trastornos del equilibrio⁶⁴.
- E) En presencia de linfadenopatía, se puede notar un incremento en el tamaño de los ganglios linfáticos y al palpar la cadena ganglionar se detectan masas firmes e induradas. Sin embargo, a medida que la proliferación celular avanza y atraviesa las paredes del ganglio, éste se vuelve suave al tacto y también puede perder movilidad. En algunos casos, esta condición puede manifestarse de manera bilateral. Es importante tener en cuenta que, por lo general, la metástasis se propaga a través de los ganglios linfáticos cervicales^{65, 66}. Alrededor del 70% de los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral no tienen ganglios linfáticos palpables al momento del diagnóstico⁵⁶. El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y puede ser indicativo de una infiltración profunda del tumor⁶⁶.

1.8.3. Diagnóstico

La primera etapa del examen clínico es la entrevista o anamnesis, donde es crucial realizar preguntas específicas para recopilar información sobre factores de riesgo. Esto incluye antecedentes heredofamiliares, hábitos alimentarios, consumo de alcohol y tabaco, así como el uso de sustancias tóxicas. También se debe detectar la presencia de desórdenes potencialmente malignos y enfermedades que puedan afectar la respuesta inmunitaria, como la diabetes y las enfermedades de transmisión sexual. Además, es importante no pasar por alto datos importantes como la edad, ocupación, hábitos personales, enfermedades previas y antecedentes familiares⁶⁵. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere que el examen visual oral convencional es el método más efectivo para detectar estas lesiones en pacientes con un alto riesgo (como consumidores de tabaco y alcohol, o ambos). Si se identifican lesiones sospechosas, se recomienda realizar pruebas adicionales, como la quimioluminiscencia y la tinción con azul de toluidina, o realizar una evaluación con luz fluorescente. En caso de que estas pruebas revelen áreas de sospecha, se debe descartar o confirmar la presencia de neoplasia mediante una biopsia⁶⁸.

1.8.4. Exploración clínica

Es fundamental realizar una exploración exhaustiva de la cabeza y el cuello mediante la inspección y la palpación. Estas dos técnicas deben llevarse a cabo de forma simultánea para evitar pasar por alto detalles que podrían omitirse si se realizaran por separado. El objetivo principal es identificar cualquier signo de inflamación, nódulos, cambios de color en la mucosa, alteraciones en la textura, presencia de úlceras y adenopatías. Es crucial estar atento a asimetrías faciales y desviaciones en la lengua, ya que estos hallazgos podrían indicar la presencia de un tumor y deben ser considerados como sospechosos⁶⁵. La palpación se debe realizar de forma minuciosa y bidigital tanto en la cavidad oral como en el cuello⁶⁹.

Para evaluar la extensión de afectaciones en la cavidad bucal o un posible involucramiento óseo, se opta por solicitar estudios imagenológicos. Las ortopantomografías son el principal ejemplo de exámenes radiográficos mediante los cuales se puede valorar inicialmente un tumor; para resultados más específicos, se puede optar por tomografías computarizadas o resonancias magnéticas⁶⁹.

1.9. Auxiliares de diagnóstico

1.9.1. Tinciones

1.9.1.1. Azul de toluidina

El azul de toluidina al 1% es un colorante metacromático catiónico que tiene una fuerte afinidad por los componentes tisulares ácidos, como los ácidos nucleicos, que están directamente asociados con lesiones displásicas o neoplasias malignas. La técnica se considera positiva cuando, después de aplicar el azul de toluidina al 1% sobre la lesión y luego enjuagar la zona con ácido acético al 1%, la lesión conserva su coloración intensa⁷⁰. Este método ayuda a resaltar las características de la lesión, identificar lesiones satélite y áreas no evidentes, y seleccionar el área adecuada para realizar una biopsia⁷¹. Se utiliza como un apoyo en la detección de cáncer oral, ya que posee una alta sensibilidad y especificidad de más del 97%, aunque no tiene valor diagnóstico por sí solo⁷⁰. Se considera sustituible por azul de metileno y rosa bengala⁷¹(figura 29).

La composición de la solución es azul de toluidina (1 g), ácido acético (10 ml), alcohol al 100% (4.19 ml) y agua destilada (86 ml)⁷¹.

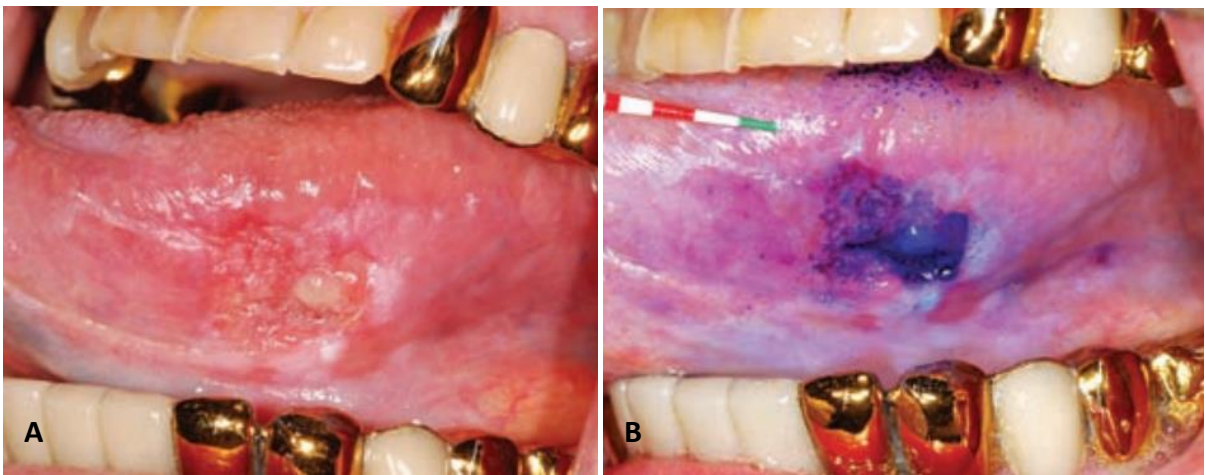


Figura 29. A: vista clínica del borde lateral izquierdo de la lengua, leucoplasia no homogénea. B: la misma lesión teñida con azul de toluidina mostrando positividad con intensidad variable de la tinción⁷².

1.9.1.2. Tinción de lugol

Esta técnica de tinción se utiliza debido a su afinidad por el glucógeno presente en las células epiteliales, lo cual resulta en una coloración verde-marrón. La base de esta técnica radica en que las células con mayor contenido de glucógeno retendrán la tinción, mientras que las células con menor contenido no la retendrán. Las células epiteliales normales contienen una cantidad significativa de glucógeno, mientras que las células carcinomatosas presentan niveles muy bajos de glucógeno, no solo en las capas celulares superficiales, sino también en las capas más profundas. Esto significa que la reacción de yoduro de Lugol no se producirá o será muy débil. La técnica implica la aplicación de ácido acético al 1% durante 20 segundos, seguido de la aplicación de una solución de Lugol al 2% durante 20 segundos, y finalmente se vuelve a aplicar ácido acético al 1% durante 20 segundos. Esta técnica tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 84%⁷⁴(figura 30).

La composición de la solución es yoduro de Lugol (2 g), yoduro de potasio (4 g) y agua destilada (100 ml)⁷⁴.

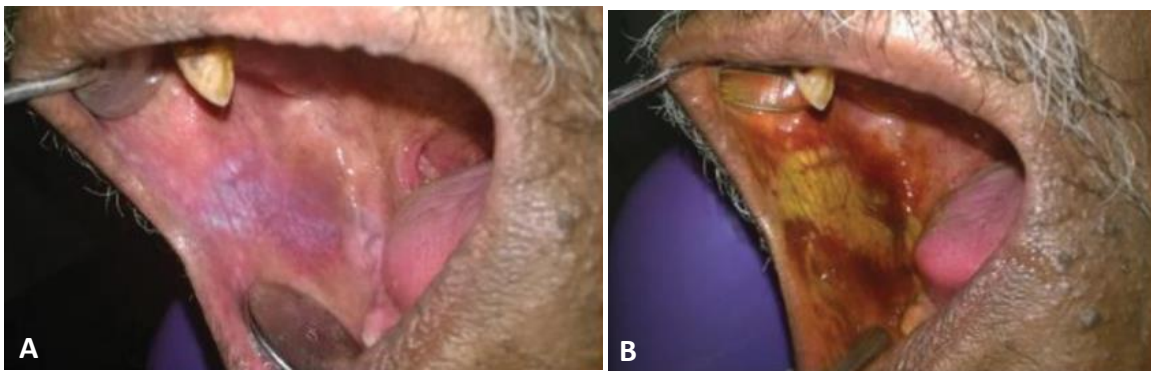


Figura 30. A: Lesión presente en la mucosa yugal de lado derecho. B: La lesión se tiñe con solución de Lugol, los márgenes parecen estar bien definidos⁷⁵.

1.9.1.3. Azul de metileno

Esta solución posee una estructura química similar y exhibe propiedades fisicoquímicas parecidas al azul de toluidina debido a su afinidad acidófila. La solución tiene la capacidad de penetrar en las células que presentan un aumento anormal de ácidos nucleicos, lo que resulta en una captación diferencial entre las células anormales y las células displásicas/malignas. Se utiliza para detectar lesiones orales malignas o potencialmente malignas⁷⁶.

El procedimiento requiere un cepillado dental de 5 minutos antes de la prueba, enjuagar la boca durante 20 segundos. Con la botella B que contiene: glicerol, dimetilsulfóxida, 1% de ácido láctico y agua purificada; para eliminar restos de comida y exceso de saliva. El área a

tratar se seca suavemente con gasas, se realizan gárgaras con el enjuague de metileno al 1% (con 1% de malaquita, 0.5% de eosina) durante 20 segundos. Posteriormente se realiza de nuevo un enjuague con la botella B durante 20 segundos. Para eliminar el exceso⁷⁵(figura 31).

La composición de la solución es 1% de azul de metileno, 1% de malaquita, 0.5% de eosina, glicerol y dimetilsulfóxida⁷⁶.

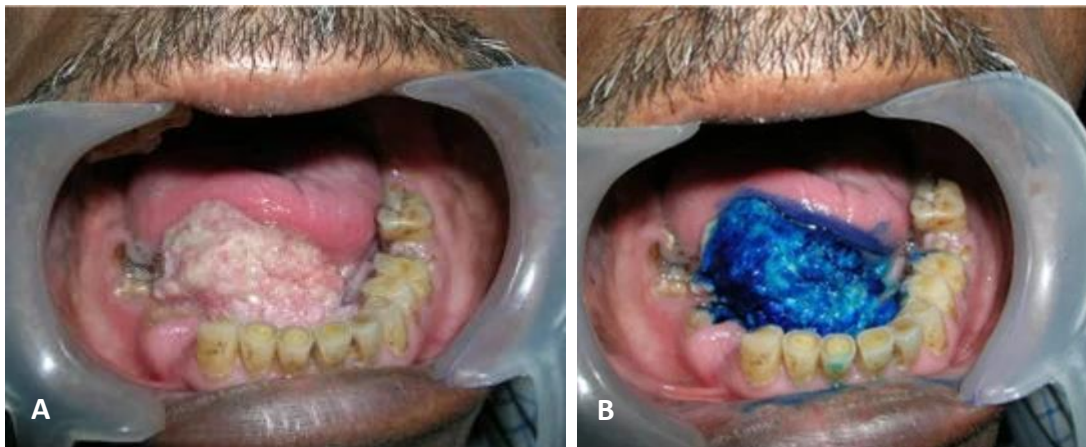


Figura 31. A: Crecimiento en piso de boca. B: El azul de metileno muestra una tinción profunda⁷⁷.

1.9.1.4. Rosa de bengala

Esta tinción se emplea en la detección del carcinoma oral de células escamosas. Es particularmente efectiva en la identificación de displasia en casos potencialmente malignos, ya que puede interactuar con la capa del epitelio de la mucosa, permitiendo una mejor visualización y evaluación de la lesión en profundidad⁷⁸.

El procedimiento consiste en lo siguiente: el paciente se enjuaga con agua destilada un minuto, posteriormente se coloca un algodón de la solución de rosa de bengala sobre el sitio a analizar durante dos minutos, para finalizar el paciente volverá a enjuagarse con agua destilada por un espacio de un minuto. Tras eliminar este último se procede a valorar la lesión mediante la comparación con una escala cromática, que va del rosa pálido hasta el granate, a mayor coloración, mayor probabilidad de lesión neoplásica que debería ser biopsiada⁷⁹(figura 32).



Figura 32. tinción intensa positiva con Rosa de Bengala de leucoplasia no homogénea⁷⁸.

1.9.2. Quimioluminiscencia y autofluorescencia

El Vizilite Plus o Microlux DL es una técnica basada en la quimioluminiscencia, la cual se fundamenta en el fenómeno de reflectancia para medir la cantidad de luz que una superficie es capaz de reflejar. Esta técnica tiene la capacidad de detectar cambios metabólicos y estructurales en los tejidos de la mucosa debido a las diferentes propiedades de absorción y reflectancia. También se utiliza para identificar anomalías en el tejido después de enjuagar al paciente con una solución de ácido acético al 1%. Esta solución ayuda en el diagnóstico al eliminar los restos de tejido y mejorar la visibilidad. Luego del enjuague, se examina el estado del tejido mediante una visualización directa utilizando luz blanca-azulada. Si el tejido se visualiza de color azul, indica que es normal, mientras que, si se observa de color blanco, indica la presencia de anomalías en el tejido⁸⁰. Para reducir el número de falsos positivos, el sistema ahora se ha combinado con el azul de toluidina⁷³(figura 33).

El Velscope es un dispositivo portátil de autofluorescencia que también permite la visualización directa de la mucosa oral mediante una luz azul de longitud de onda entre 400 y 600 nm. Durante la observación, la mucosa oral normal adquiere un tono verde claro, mientras que la presencia de áreas con tonalidades verde oscuro o negro indica la presencia de anomalías en la mucosa. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este método presenta una alta tasa de resultados falsos positivos⁸⁰.

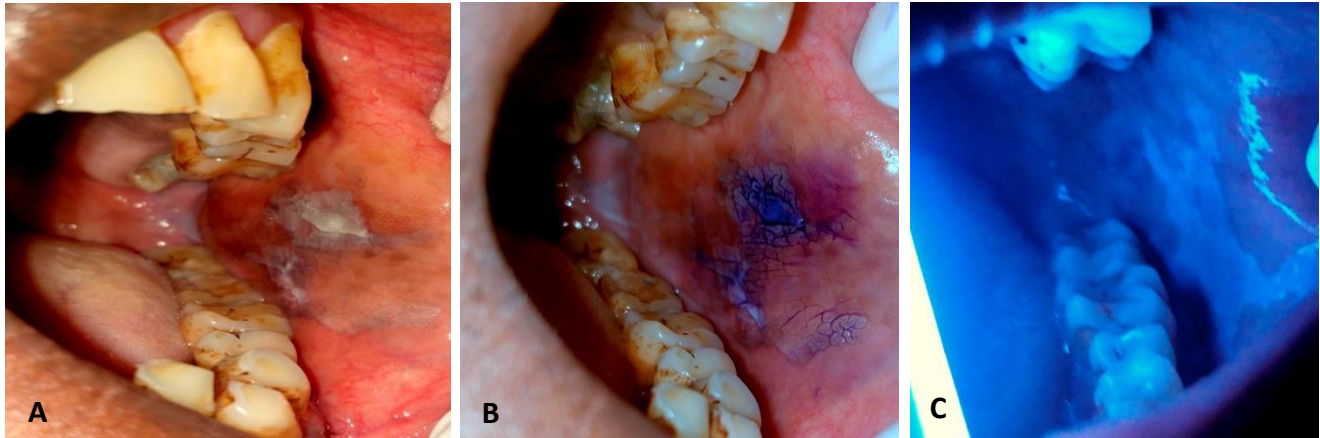


Figura 33. A: Lesión en la mucosa oral. B: Lesión después de la tinción con azul de toluidina al 1%. C: Se evaluó la lesión identificada utilizando una luz quimioluminiscente (Vizilite plus)⁸¹.

1.9.3. Imagenología

1.9.3.1. Tomografía computarizada

Se indica principalmente para el diagnóstico etapificación de la enfermedad, así como su seguimiento. Desde su perspectiva, la tomografía computarizada (TC) es una técnica radiológica que consiste en el uso de rayos X para producir imágenes transversales detalladas de un cuerpo. Sin embargo, a diferencia de los rayos X regulares, la TC crea imágenes con detalles de los tejidos blandos y órganos. Este estudio permite a los médicos estimar el tamaño y la localización de un tumor, si se ha extendido a los tejidos cercanos, o si se ha propagado a los ganglios linfáticos del cuello. Esta se realiza, también, para determinar si hay propagación de cáncer en los pulmones. En una TC, los signos radiológicos comunes y que se utilizarán como detección primaria de la lesión son la ocupación de espacio, ganglios afectados o calcificados y a la captación de contraste, presencia de metástasis a nivel óseo en columna cervical. Entre sus desventajas está el uso de radiación ionizante, y el uso de medio de contraste yodado que puede ser nefrotóxico en pacientes con función renal límite, y generar reacciones alérgicas⁸².

1.9.3.2. Resonancia magnética

Permite la detección de lesiones muy pequeñas, la evaluación de la diseminación local del tumor, la planificación de la cirugía, la evaluación de las complicaciones que pueden ocurrir durante y después de la cirugía. La RM puede determinar la afectación de los tejidos blandos locales, la médula ósea y los huesos (sensibilidad del 82%, especificidad del 66,7%) así como de los vasos y los nervios. Por lo tanto, ayuda a elegir el método y el alcance de la resección.

Puede detectar eficazmente las metástasis locales de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia de los cánceres orales⁸³.

1.9.3.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)

PET con ¹⁸F la F-fluorodesoxiglucosa evalúa la actividad metabólica tisular, Se utiliza para planificar el tratamiento adyuvante y predecir la supervivencia sin recurrencia. Se puede utilizar para la detección de ganglios linfáticos metastásicos (sensibilidad del 83%, especificidad del 88%). Permite una estimación del riesgo de recurrencia. Además, también se usa habitualmente para detectar metástasis a distancia de tumores primarios. Tiene una mayor sensibilidad para evaluar la infiltración de tejidos blandos en comparación con la (RM)⁸³.

1.9.4. Sistema TNM

El propósito fundamental del sistema TNM es ofrecer una clasificación anatómica que refleje de manera precisa el pronóstico del cáncer. La estadificación precisa del cáncer desempeña un papel crucial en la elección del tratamiento y en la predicción de los resultados⁸⁴.

La oncología de cabeza y cuello se ocupa de un conjunto de tumores malignos que se originan en las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior, que incluyen la cavidad oral, la faringe, la laringe, los senos paranasales, así como los cánceres de las glándulas salivales, tanto las mayores como las menores⁸⁵(figura 34).

Para mantener la relevancia clínica, se requieren actualizaciones periódicas del sistema TNM. La 8ª edición de la clasificación TNM, publicada en 2017, ha introducido los siguientes cambios en la estadificación de la cabeza y el cuello (excluyendo el cáncer de tiroides): se han añadido nuevas clasificaciones de etapas para el cáncer orofaríngeo relacionado con el VPH y los sarcomas de tejidos blandos de cabeza y cuello, así como modificaciones en las categorías T y N para el cáncer de nasofaringe, los carcinomas de células escamosas de la cavidad oral, el cáncer de cabeza y cuello no viral relacionado y de origen desconocido, y el carcinoma cutáneo de cabeza y cuello. Estos cambios reflejan una mejor comprensión de la biología tumoral y el comportamiento clínico⁸⁴.

El sistema de clasificación de estadios TNM se utiliza para evaluar la extensión anatómica de un tumor, utilizando los criterios "tumor" (T), "ganglio linfático" (N) y metástasis (M). La categoría "T" describe la extensión del tumor primario, la categoría "N" se refiere a la ausencia o presencia y extensión de los ganglios linfáticos regionales, y la categoría "M" indica la ausencia o presencia de metástasis a distancia⁸⁴(figura 35 y 37, tabla 3 y 4).

Por último, los estadios clínicos permiten la agrupación del sistema TMN y a mayor número del estadio implica un cáncer más avanzado y generalmente un peor pronóstico.

Estadio I: T0N0M0
Estadio II: T2N0M0
Estadio III: T3N0M0 o T1-3 N1M0
Estadio IV A: T4a N0-1, cualquier T N2 M0
Estadio IV B: T4b cualquier N M0, cualquier TN3M0
Estadio IV c: cualquier T, cualquier N M1 ⁷²

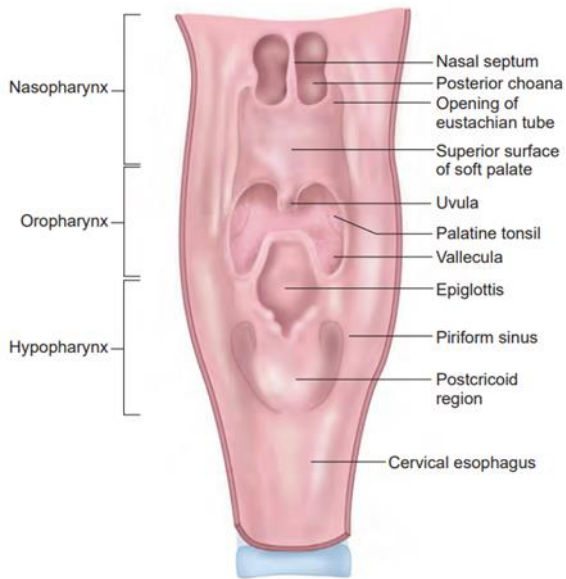


Figura 34. Regiones anatómicas de la faringe⁸⁶.

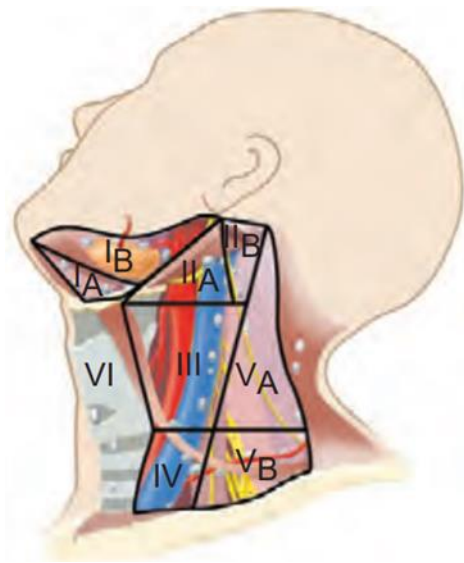


Figura 35. Clasificación de los ganglios linfáticos cervicales⁸⁶.

Tabla 3. Clasificación TNM 2017 para carcinomas de la cavidad oral^{85, 87}.

T	Tumor primario
TX	No se puede evaluar el tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤2 cm, ≤5 mm de profundidad de invasión PI, (PI es profundidad de invasión y no grosor del tumor).
T2	Tumor ≤2 cm, PI >5 mm y ≤10 mm o tumor >2 cm pero ≤4 cm y ≤10 mm PI
T3	Tumor >4 cm o cualquier tumor >10 mm PI
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: el tumor (labio) invade a través del hueso cortical o involucra el nervio alveolar inferior, el piso de la boca o la piel de la cara (es decir, la barbilla o la nariz); (cavidad oral) el tumor invade solo las estructuras adyacentes (por ejemplo, a través del hueso cortical de la mandíbula o el maxilar, o involucra el seno maxilar o la piel de la cara); Tenga en cuenta que la erosión superficial del hueso/alvéolo dental (sola) por un primario gingival no es suficiente para clasificar un tumor como T4
T4b	Enfermedad local muy avanzada; El tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoideas o la base del cráneo y/o recubre la arteria carótida interna
N	Ganglios linfáticos regionales
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en mayor dimensión y extensión extraganglionar negativo
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en mayor dimensión y ENE positivo; o más de 3 cm pero no más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar negativo; o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-negativo; o metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en mayor dimensión, extensión extraganglionar-negativo
N2a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral o contralateral de 3 cm o menos en mayor dimensión y extensión extraganglionar positivo; o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm pero no más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-negativo
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-negativo
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-negativo
N3	Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-negativo; o metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral de más de 3 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar positivo; o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, con cualquier extensión extraganglionar positivo
N3a	Metástasis en un ganglio linfático de más de 6 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-negativo
N3b	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral de más de 3 cm en mayor dimensión y extensión extraganglionar-positivo; o metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, contralaterales o bilaterales, con cualquier extensión extraganglionar positivo
M	Metástasis a distancia
M0	El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo
M1	El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo

Tabla 4. Clasificación TNM 2017 para el cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano (p16 positivo)⁸⁵.

T	Tumor primario
T0	No se ha identificado el primario
T1	Tumor de 2 cm o menos en mayor dimensión
T2	Tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 4 cm en mayor dimensión
T3	Tumor mayor de 4 cm en mayor dimensión o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada; el tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula o más allá
N	Ganglios linfáticos regionales
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1	Uno o más ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno mayor de 6 cm
N2	Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno mayor de 6 cm
N3	Ganglios linfáticos mayores de 6 cm
M	Metástasis a distancia
M0	El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo
M1	El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo

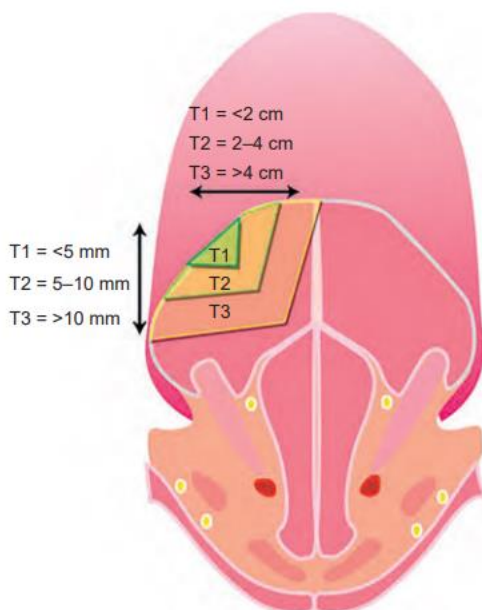


Figura 36. La profundidad de la invasión y las dimensiones de la superficie son los parámetros necesarios para la estadificación T del cáncer oral⁸⁶.

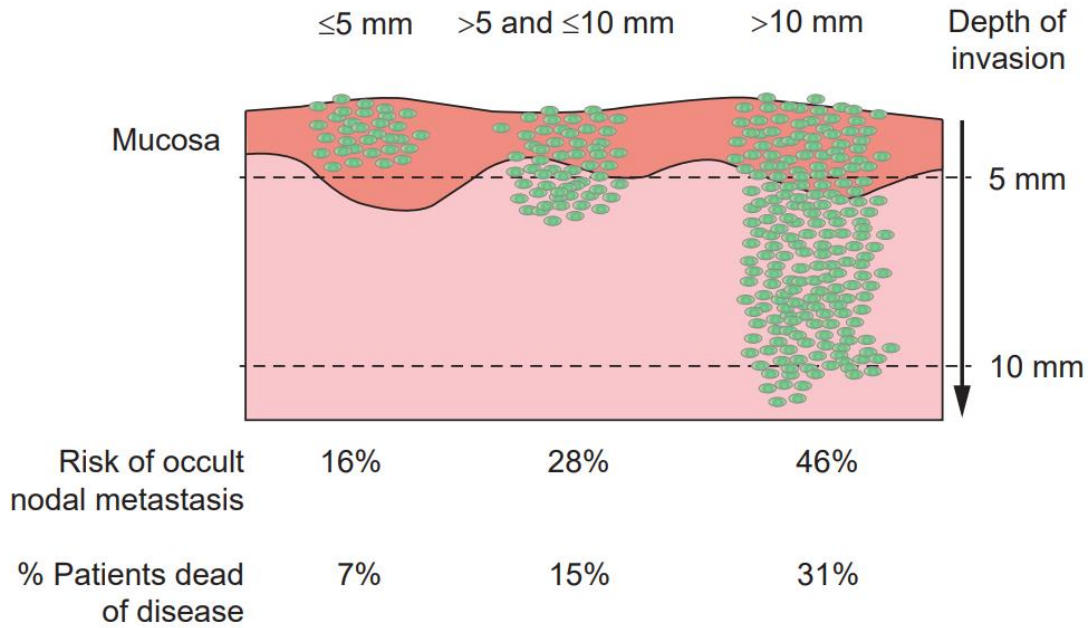
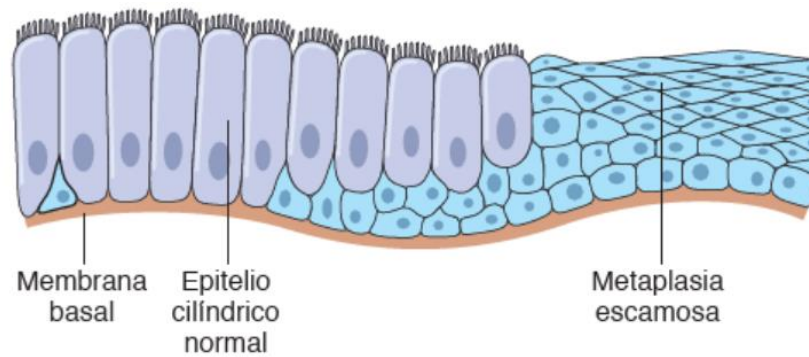


Figura 37. La incidencia de metástasis ganglionar oculta en el cuello clínicamente negativo para pacientes y supervivencia específica de la enfermedad para pacientes con carcinoma oral T1 y T2 en relación con la profundidad de invasión⁸⁶.

1.9.5. Metaplasia

La metaplasia es la sustitución de un tipo de célula diferenciada por otro tipo de célula diferenciada madura que normalmente no está presente en un tejido específico⁸⁸. Las metaplasias surgen en tejidos que han sido sometidos a estímulos anormales (por ejemplo, traumatismos crónicos, infecciones, ácidos o bases, y esto conlleva a un cambio del pH, hormonas, humo de tabaco e ingesta de alcohol)⁸⁹. En el contexto de un estímulo anormal, las células originales se adaptan al estrés generado cambiando su morfología. Si el estímulo que origina la metaplasia se elimina, no está del todo claro si los tejidos pueden volver a su patrón normal de diferenciación. Pero si el estímulo que originó la metaplasia persiste, la metaplasia puede progresar a una displasia y ocasionalmente a malignidad⁹⁰(figura 38).



A

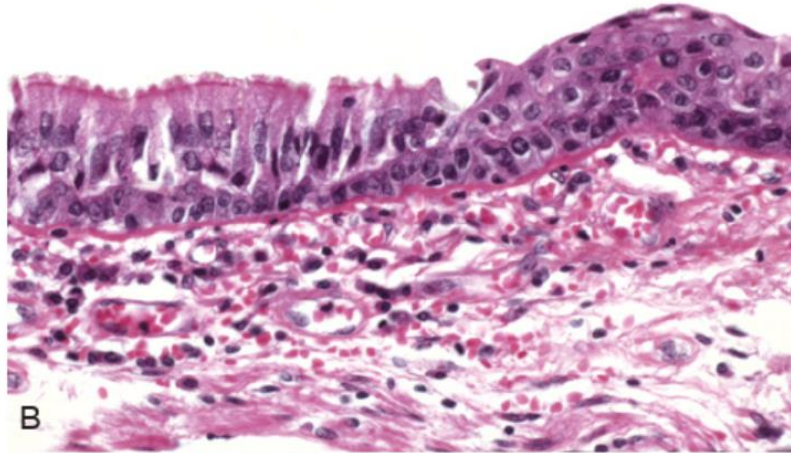


Figura 38. Metaplasia de epitelio cilíndrico a escamoso. A) Dibujo esquemático. B) Metaplasia de epitelio cilíndrico (izquierda) a escamoso (derecha)⁹¹.

2. Displasia epitelial oral

La displasia epitelial oral es comúnmente detectada en trastornos orales con potencial maligno, y existe un riesgo asociado de que se transforme en carcinoma oral de células escamosas, el cual aumenta a medida que el grado histológico de la displasia se incrementa. Varios factores adicionales, como el tamaño, la textura, el color y la ubicación de la lesión también están fuertemente relacionados con el riesgo de transformación maligna. Sin embargo, hasta el momento, el riesgo de transformación maligna de la displasia epitelial oral reportado varía. Comprender este riesgo es importante para planificar y dar seguimiento adecuado al tratamiento de los pacientes con mayor riesgo, ya que el pronóstico mejora significativamente cuando se detecta el carcinoma oral de células escamosas durante una revisión clínica⁹².

Cuando la alteración arquitectónica se acompaña de atipia citológica (variaciones en el tamaño y la forma de los queratinocitos) se aplica el término displasia. Convencionalmente, la displasia se divide en grados de leve, moderada y severa⁹³(figura 39).

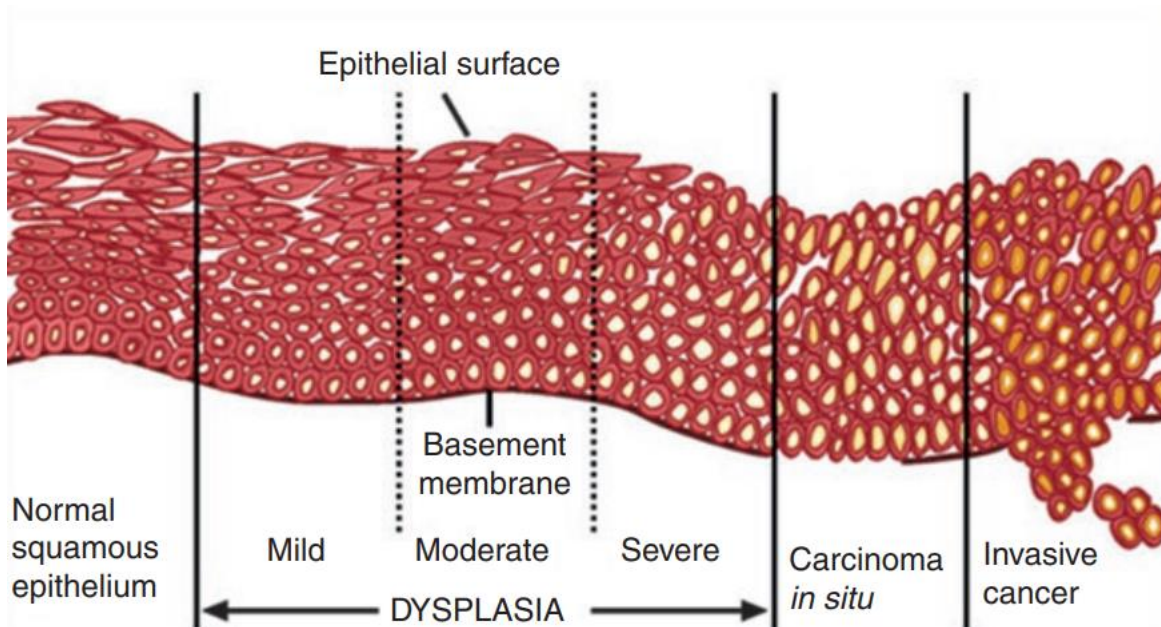


Figura 39. Representación de los cambios histológicos que tiene un epitelio escamoso normal, da lugar a grados crecientes de displasia, luego carcinoma in situ y finalmente carcinoma invasivo de células escamosas⁹⁴.

3.1. Grados de displasia

2.1.1. Displasia leve

Se caracteriza por una alteración arquitectónica que afecta principalmente el tercio inferior del epitelio, acompañada de una mínima atipia citológica. Estos son los criterios mínimos que se utilizan para definir la displasia leve⁸²(figura 40).

2.1.2. Displasia moderada

La alteración arquitectónica que se extiende hasta el tercio medio del epitelio es el criterio inicial para reconocer esta categoría. Luego se considera el grado de atipia citológica. La presencia de atipia marcada puede indicar que una lesión debe clasificarse como displasia severa a pesar de no extenderse al tercio superior del epitelio. Alternativamente, las lesiones con características levemente atípicas que se extienden hasta el tercio medio del epitelio pueden ameritar clasificarse como displasia leve⁹³(figura 40).

2.1.3. Displasia severa

El reconocimiento de la displasia severa comienza con más de dos tercios del epitelio que muestra alteraciones arquitectónicas con atipia citológica asociada. Sin embargo, como se señaló en el párrafo anterior, la alteración de la arquitectura que se extiende hacia el tercio medio del epitelio con suficiente atipia citológica se eleva de displasia moderada a severa⁹³(figura 40).

3. Clasificación del Carcinoma Oral de Células Escamosas

3.1. Carcinoma in situ

El concepto de carcinoma in situ es cuando se ha producido una transformación maligna, pero la invasión no está presente. Mediante la inspección visual (clínica) no es posible reconocer esto. Para el diagnóstico del carcinoma in situ se recomienda lo siguiente⁹³(figura 40).

- Presencia de anomalías arquitectónicas que afectan casi completamente el espesor de las capas celulares.
- Las capas celulares deben mostrar una marcada atipia citológica.
- Presencia de figuras mitóticas atípicas.
- Mitosis superficiales⁹³.

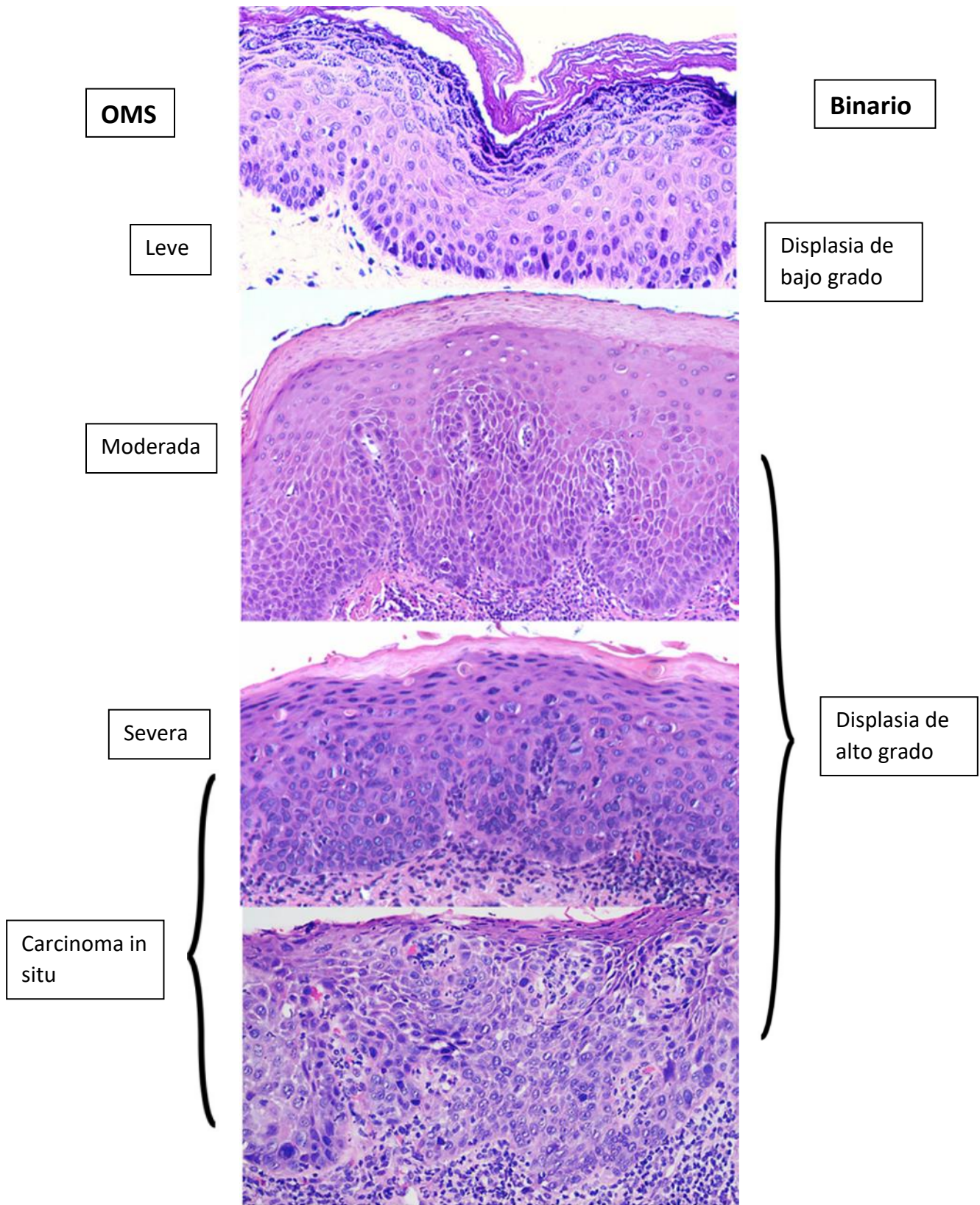


Figura 40. Comparación de la organización mundial de la salud (OMS) y los sistemas binarios de clasificación de la displasia epitelial oral⁹⁵.

3.1.2. Invasión temprana

El criterio histológico que distingue las lesiones precursoras de la invasión temprana. En el caso del carcinoma de células escamosas, se identifica fácilmente cuando el crecimiento excesivo del epitelio, con características citológicamente anormales, se extiende hacia el músculo o cuando hay presencia de diseminación perineural⁹³.

Desde el punto de vista histológico, el carcinoma se clasifica en diferentes grados de diferenciación: pobremente diferenciado, moderadamente diferenciado o bien diferenciado. La mayoría de los carcinomas se categorizan como moderadamente diferenciados o bien diferenciados cuando se observa la presencia de queratina, mientras que esta característica disminuye significativamente en los casos pobremente diferenciados⁹³.

3.2. Carcinoma de células escamosas bien diferenciado

Se compone de células escamosas altamente diferenciadas que se organizan en islas de diversas formas y tamaños. Estas islas contienen perlas de queratina en su interior, resultado de un proceso de "maduración neoplásica". Dentro de estas perlas de queratina, pueden encontrarse células acidófilas con núcleos picnóticos, mientras que el resto de las células presentan núcleos de varias formas y tamaños (pleomorfismo nuclear). En general, estos núcleos son más grandes que los del epitelio normal y muestran nucleolos prominentes y cromatina heterogénea. La mayoría de las células tienen una apariencia poliédrica (figura 41)⁹⁶.

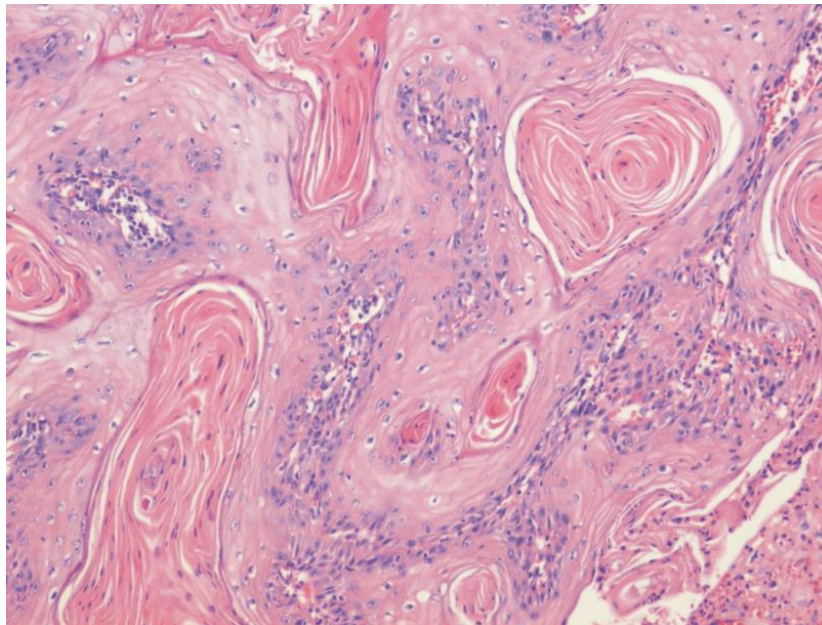


Figura 41. Carcinoma de células escamosas bien diferenciado de la mucosa lingual. Tinción H&E⁹⁶.

3.3. Carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado

Se caracteriza por la presencia de cordones o islas de células epiteliales neoplásicas atípicas con forma poliédrica que infiltran el tumor. En la periferia, estas islas de carcinoma están separadas por elementos fibrosos del estroma o células inflamatorias. Las células tumorales a menudo se dispersan difusamente en el estroma, con pocos puentes intercelulares. Los núcleos de las células neoplásicas muestran variadas formas y tamaños (pleomorfismo nuclear), presentan una coloración intensa (hipercromatismo) y se observan mitosis atípicas (figura 42)⁹⁶.

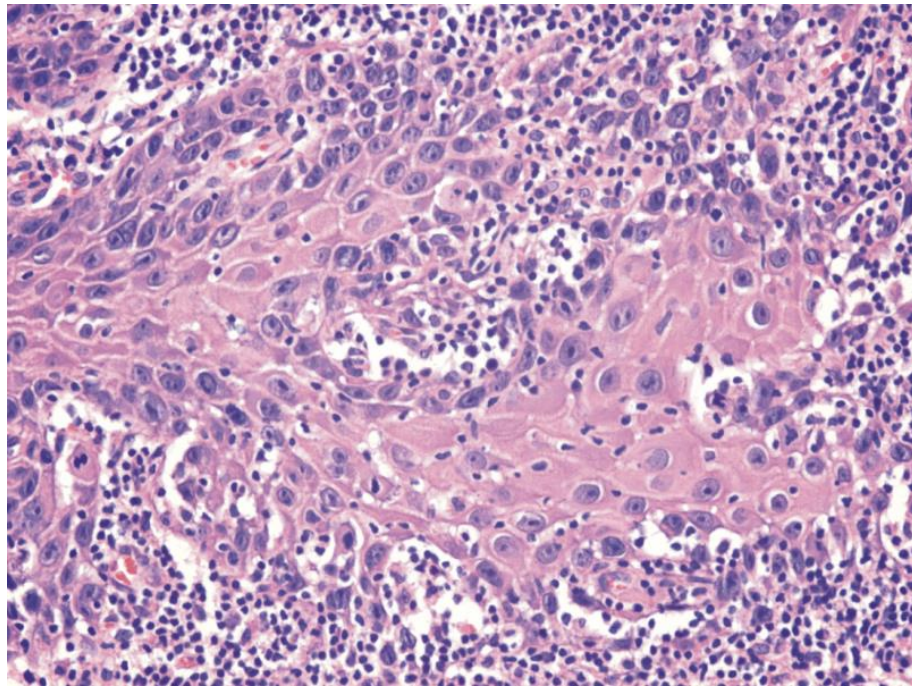


Figura 42. Carcinoma lingual infiltrante moderadamente diferenciado, con células dispuestas en cordones. Severo infiltrado inflamatorio crónico. Tinción H&E⁹⁶.

3.4. Carcinoma de células escamosas poco diferenciado

Se caracteriza por la presencia de cordones celulares, islas o células epitelioides con diversas formas y tamaños, que no se asemejan al epitelio del cual se originaron (figura 43)⁹⁶.

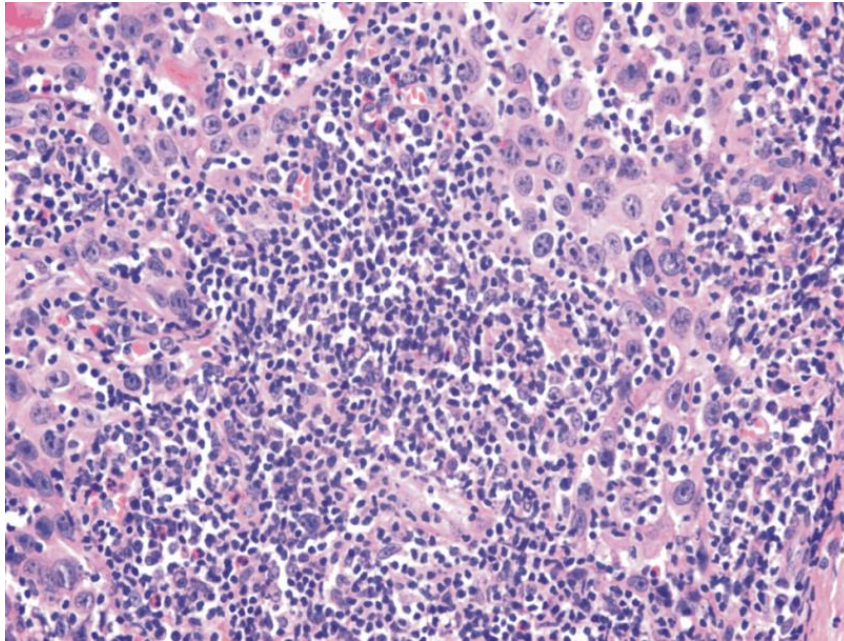


Figura 43. Carcinoma de piso de boca pobremente diferenciado con pleomorfismo celular. Tinción H&E⁹⁶.

4. Tratamientos

4.1. Desórdenes potencialmente malignos

Las leucoplasias que presentan displasia de tipo leve pueden remitir si el factor etiológico se elimina (ejemplo el tabaco); mientras que las leucoplasias que presentan displasia de tipo moderado o severa, deben ser extirpadas siempre que sea posible por medio de cirugía⁷⁶.

4.2. Carcinoma oral de células escamosas (COCE)

Las opciones de tratamiento para el carcinoma oral de células escamosas (COCE) incluyen la excisión quirúrgica, cirugía láser, criocirugía (congelamiento mediante nitrógeno líquido), radioterapia, quimioterapia y tratamiento fotodinámico. Cuanto más temprano se detecten estas neoplasias, menos invasivos serán los procedimientos requeridos. La radioterapia puede ser efectiva en el tratamiento de tumores pequeños y también puede retrasar el crecimiento de tumores grandes o en áreas donde la cirugía es difícil de realizar. En casos de metástasis, la quimioterapia puede utilizarse para controlar el COCE⁶⁴.

El tratamiento en adultos generalmente comienza con una biopsia para obtener una muestra para el estudio histopatológico y confirmar el diagnóstico. Posteriormente, se lleva a cabo una combinación de cirugía (CX), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). Dado que los tumores a menudo invaden o se encuentran cerca de estructuras vitales, se requiere un equipo multidisciplinario para garantizar la preservación de estas estructuras, lo que puede

resultar en resecciones quirúrgicas incompletas. Además, la disección de los ganglios del cuello generalmente se considera necesaria en estos casos^{97, 98}.

El éxito del tratamiento depende de un seguimiento adecuado de las características clínicas e histopatológicas de cada tumor. En las etapas tempranas del cáncer de cabeza y cuello, el tratamiento principal es la cirugía, mientras que la radioterapia y la quimioterapia se utilizan cuando la cirugía no es recomendada, y se considera un estándar en el tratamiento de la enfermedad avanzada con el objetivo de preservar mejor los órganos afectados⁹⁹.

Cuando la lesión no es de gran tamaño, existe la opción de considerar solo la cirugía y posponer la radioterapia en caso de recurrencia. En algunos casos, se recomienda la quimioterapia como tratamiento de apoyo en etapas avanzadas. En pacientes con enfermedad metastásica avanzada, el enfoque terapéutico preferido es la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. En casos en los que no es posible extirpar los tumores, se opta por la combinación de quimioterapia y radioterapia. En pacientes con enfermedad metastásica, que generalmente es incurable, el tratamiento principal se enfoca en la medicina paliativa, con el objetivo de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida⁹⁹.

- A) En cuanto a la cirugía, se suele realizar una disección selectiva del cuello si el riesgo de enfermedad ganglionar supera el 15 o 20%. Aunque no hay un consenso definitivo al respecto, se recomienda realizar vaciamiento ganglionar cervical para lesiones de tamaño T2 (que miden de 2 a 4 cm) y la mayoría de las lesiones de tamaño T1 con una profundidad de invasión igual o mayor a 4 mm⁹⁹.
- B) En el caso de la radioterapia, se administra a pacientes con márgenes quirúrgicos comprometidos, dos o más metástasis ganglionares y aquellos que presenten evidencia de diseminación extraganglionar. La radioterapia puede ser realizada a través de un rayo externo (teleterapia), mediante el uso de un implante radiactivo (braquiterapia) o mediante una combinación de ambas técnicas^{64, 65}.
- C) En relación a la quimioterapia, se considera como un tratamiento complementario cuando la enfermedad está en etapas avanzadas. Este enfoque terapéutico se basa en el uso de medicamentos contra el cáncer administrados por vía intravenosa u oral. En algunos casos, se puede utilizar la quimioterapia en combinación con radioterapia en lugar de la cirugía, antes de la intervención quirúrgica para reducir el tamaño del cáncer o disminuir la gravedad de los síntomas en los casos en los que el tumor es demasiado grande para ser completamente extirpado¹².

La limitación de la radioterapia y la quimioterapia radica en que no es posible dirigir exclusivamente el tratamiento hacia las células malignas, ya que las células epiteliales y mucosas también se dividen rápidamente (similar a las células cancerosas) y son especialmente sensibles a la radiación ionizante. Esto puede resultar en diversos efectos secundarios, algunos de los cuales son irreversibles.

Estos efectos secundarios pueden manifestarse tanto a nivel exclusivo de la cavidad oral como en forma de complicaciones sistémicas^{64, 65}.

- D) Terapia genética: es una de las más novedosas actualmente y su mecanismo consiste en agregar un nuevo material genético en las células cancerígenas evitando afectar a las células sanas; por ejemplo, la terapia genética aditiva y la terapia genética con virus oncolíticos. La primera se enfoca en intentar controlar el crecimiento del tumor agregando genes supresores tumorales con el propósito de inactivar las células cancerígenas existentes; como en la cavidad oral el gen p53 se encuentra entre los más alterados, este ha sido el más usado en las terapias. La segunda técnica se puede realizar gracias a que se descubrieron virus que son incapaces de crecer en las células sanas, pero que aquí se desarrollan en las tumorales. Estos virus son los adenovirus anyx-015 oas403; el procedimiento consiste en introducirlos en el organismo mediante una inyección intravenosa en combinación con un agente quimioterapéutico normal, ayudando a revertir el crecimiento del tumor y aumentando las probabilidades de vida en casos de metástasis⁶⁵.

4.3. Efectos colaterales y secuelas

La cirugía puede llevar consigo complicaciones que incluyen la pérdida total o parcial de la función, la forma o la apariencia, dependiendo de la extensión y la ubicación de la intervención quirúrgica^{64, 65}.

La radioterapia puede ocasionar complicaciones graves que afectan a estructuras bucales como las glándulas salivales, el hueso, los dientes y la mucosa, lo cual puede resultar en consecuencias clínicas como mucositis, xerostomía (debido a la destrucción a veces permanente de las células acinares y mucosas), disgeusia, infecciones virales, infecciones por hongos, infecciones bacterianas, osteorradionecrosis y caries por radiación. Además, puede afectar la médula ósea y provocar anemia, leucopenia y trombocitopenia, lo que aumenta el riesgo de infecciones^{64, 65}.

La quimioterapia presenta complicaciones similares a las de la radioterapia, pero afecta a todo el organismo en comparación con la radioterapia que generalmente se limita a la zona irradiada. La quimioterapia suele provocar náuseas, vómitos y disminución de las células hematopoyéticas. También puede causar xerostomía, aunque esta suele ser reversible, y una pérdida temporal del cabello que dura aproximadamente de 2 a 3 semanas después del inicio del tratamiento^{64, 65}.

4.4. Pronóstico

La supervivencia de los pacientes está estrechamente ligada a la etapa en la que se diagnostica el tumor, así como a la importancia de la prevención y el diagnóstico temprano para evitar la recurrencia del cáncer en la cavidad oral, el cuello y la propagación de metástasis.

Los pacientes menores de 45 años tienen una mayor tasa de supervivencia en comparación con aquellos mayores de 70 años o con hábito de consumo de alcohol o tabaco. Además, se observa que un nivel socioeconómico bajo está asociado con una menor probabilidad de detección temprana, lo que resulta en un pronóstico desfavorable y una mayor tasa de recurrencia. En el caso de los fumadores, aquellos que abandonan el hábito antes del tratamiento o lo han dejado tienen un pronóstico mejor que aquellos que continúan fumando, ya que el consumo de tabaco incrementa la tasa de recaída. Del mismo modo, el consumo de alcohol también puede aumentar la tasa de recaída¹⁰⁰.

Con relación a los marcadores tumorales, la presencia de una mutación en el gen p53 es un factor que contribuye a la resistencia a la quimiorradioterapia y aumenta la probabilidad de metástasis ganglionares. Los tumores con esta mutación muestran una menor sensibilidad a la quimiorradiación y presentan una tasa de recurrencia regional más alta en comparación con los pacientes que no presentan la mutación p53¹⁰⁰.

4.4.1. Pronóstico relacionado a la cirugía

En general, la cirugía no suele ser efectiva cuando hay diseminación regional, lo que a menudo resulta en una disección de cuello tardía. Sin embargo, en una disección radical de cuello, se eliminan típicamente los grupos ganglionares I, II, III, IV y V, así como la vena yugular interna, el músculo esternocleidomastoideo y el nervio accesorio del espinal. Como resultado, la calidad de vida se ve significativamente afectada¹².

4.4.2. Pronóstico relacionado a la diseminación linfática

Es un factor de pronóstico significativo, ya que la presencia de metástasis cervicales tiene un impacto negativo en la supervivencia a cinco años, disminuyéndola en un 50%. El pronóstico empeora en pacientes con ganglios linfáticos metastásicos, y se debe tener en cuenta el número, la ubicación, el tamaño y la ruptura de la cápsula. Pacientes con tres o más ganglios metastásicos presentan un pronóstico desfavorable y tienen un alto riesgo de recurrencia cervical. La ubicación de la neoplasia también influye, ya que los tumores en el piso de la boca tienen una mayor probabilidad de desarrollar metástasis ganglionares, mientras que los tumores originados en el paladar duro suelen tener menos ganglios metastásicos al momento del diagnóstico, lo cual implica un mejor pronóstico. Además, a medida que el tumor se encuentra más alejado de la lengua, disminuye la posibilidad de metástasis ganglionares¹².

4.4.3. Pronóstico relacionado a la metástasis

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar y la invasión a los tejidos blando periganglionares (llamado invasión extracápsular) repercute negativamente en el pronóstico e implica mayor posibilidad de recurrencia; los pacientes con un solo ganglio metastásico, pero con invasión extracápsular deben considerarse en riesgo alto de recurrencia y aptos para recibir tratamiento coadyuvante.

En pacientes diagnosticados con cáncer de lengua y piso de boca, aproximadamente el 65% presenta ganglios cervicales positivos al momento del diagnóstico. De estos casos, alrededor del 30% serán bilaterales o no presentarán ganglios palpables, lo que sugiere la posibilidad de metástasis ganglionares ocultas. Esto justifica la necesidad de realizar un tratamiento cervical para mejorar el control regional de la enfermedad y mejorar el pronóstico^{12, 100, 101}.

La diseminación tumoral a través del torrente sanguíneo o metástasis a distancia ocurre cuando el control local y regional de la enfermedad se ha perdido. Aunque el carcinoma oral de células escamosas se propaga principalmente a través del sistema linfático, los órganos más comúnmente afectados son los huesos, los pulmones y el hígado⁷².

4.4.4 Pronóstico relacionado al espesor del tumor

La profundidad de invasión tumoral, también conocida como espesor tumoral, es un factor predictivo del riesgo de metástasis cervical en pacientes con cáncer de lengua. Un espesor tumoral mayor a 11 milímetros predice la presencia de metástasis cervical en aproximadamente el 93% de los casos. Es especialmente importante medir el espesor tumoral en etapas iniciales, ya que, a partir de los 4 mm de espesor tumoral en la cavidad oral, hay un incremento en la tasa de metástasis ganglionares cervicales y un empeoramiento en el pronóstico. Por lo tanto, un mayor espesor tumoral en etapas tempranas se asocia con un pronóstico desfavorable^{100, 102, 69}.

4.4.5 Pronóstico relacionado al oncotipo

Existe una variante de carcinoma denominada carcinoma epidermoide verrucoso que está relacionada con la infección del virus del papiloma humano (VPH) y se caracteriza por tener un pronóstico más favorable. Sin embargo, es importante considerar que esta variante muestra una menor sensibilidad a la radioterapia. A pesar de ello, se ha observado que la tasa de supervivencia a cinco años se incrementa hasta alcanzar aproximadamente un 80%⁶⁹.

4.4.6 Pronóstico relacionado con la ubicación

Los tumores localizados en la lengua suelen tener un pronóstico desfavorable, lo cual puede estar relacionado con una mayor frecuencia de metástasis ganglionares, infiltración muscular o extensión a través de los haces musculares. En casos en los que el tumor está

localizado, la supervivencia a cinco años puede ser superior al 75%, mientras que, en presencia de metástasis a distancia, esta cifra disminuye al 36%^{98, 99, 101}.

Los tumores que se originan en el triángulo retromolar o en el tercio posterior de la lengua, cerca de la "V lingual", no necesariamente tienen que ser de gran tamaño para tener un impacto significativo en la supervivencia a cinco años. Incluso tumores de solo 2 a 3 cm en estas regiones pueden reducir la supervivencia a un 50%. En contraste, los pacientes con neoplasias del mismo tamaño, pero localizadas en la punta o el borde de la lengua tienen una supervivencia de alrededor del 75% a cinco años⁶³.

En el contexto de tumores en el piso de la boca, cuando se trata de un carcinoma localizado, la tasa de supervivencia a cinco años es del 75%.

En el caso del labio inferior, se observa una alta tasa de supervivencia a los cinco años, alcanzando el 90%, y las metástasis son poco frecuentes.

El labio superior exhibe una tendencia mayor a la invasión y metástasis en comparación con el labio inferior.

Los carcinomas localizados en el paladar duro presentan el pronóstico más favorable dentro de la cavidad oral^{99, 101}.

5. Biomarcadores

5.1. Generalidades

El concepto de biomarcador es relativamente reciente, habiendo transcurrido aproximadamente 40 años desde que se introdujo para describir los niveles séricos de ribonucleasa. A lo largo del tiempo, el término biomarcador ha adquirido diferentes significados en diferentes contextos, lo que ha llevado a la necesidad de que un comité de científicos establezca una definición precisa de este concepto y los términos relacionados¹⁰³.

Aunque el término biomarcador es de reciente aparición, los biomarcadores en sí no lo son. De hecho, los biomarcadores han sido durante mucho tiempo una parte fundamental de la práctica médica y el diagnóstico de enfermedades y lesiones. Estos biomarcadores han permitido guiar y supervisar el tratamiento, las intervenciones y han proporcionado pronósticos sobre la condición futura de los pacientes¹⁰³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona una definición del término biomarcador o marcador biológico como "cualquier medición que refleje una interacción entre un sistema biológico y un peligro potencial, que puede ser químico, físico o biológico". Esta respuesta medida puede abarcar desde aspectos funcionales y fisiológicos hasta interacciones moleculares y bioquímicas a nivel celular. Los ejemplos de biomarcadores van

desde el pulso y la presión arterial hasta pruebas más complejas de laboratorio que involucran muestras de sangre y otros tejidos. Los biomarcadores son considerados los signos médicos más objetivos y cuantificables que la ciencia de laboratorio moderna nos permite medir de manera reproducible. El uso de biomarcadores, especialmente los medidos en el laboratorio, en la investigación clínica es una práctica más reciente¹⁰⁴.

En el campo médico, los biomarcadores son sustancias detectables que tienen la capacidad de clasificar condiciones en categorías binarias (como estados de salud normales y enfermedad) o en categorías múltiples (como diferentes etapas de una enfermedad). Estos biomarcadores son de gran importancia para evaluar la actividad del organismo¹⁰⁵. En la actualidad, se han creado métodos fisicoquímicos o inmunoquímicos altamente sensibles para detectar la presencia de carcinógenos en muestras de sangre o orina¹⁰⁶.

5.2. Biomarcadores tumorales

Los biomarcadores tumorales se refieren a sustancias biológicas, moléculas o procesos que experimentan cambios cualitativos o cuantitativos en relación con la presencia de células tumorales. Estas sustancias también pueden ser liberadas por el tejido normal circundante como respuesta a la presencia de un tumor. Los biomarcadores tumorales se pueden medir cuantitativamente utilizando métodos de inmunohistoquímica o bioquímicos en tejidos o fluidos biológicos¹⁰⁷.

Los biomarcadores tumorales se han convertido en herramientas valiosas para detectar la presencia de cáncer, evaluar la extensión del tumor antes del tratamiento, monitorear la respuesta al tratamiento y predecir el pronóstico (tabla 5)¹⁰⁷.

Tabla 5. Uso clínico de los marcadores tumorales ¹⁰⁷ .
Determinar riesgo de desarrollar la enfermedad
Screening para la enfermedad
Establecer diagnóstico <ul style="list-style-type: none"> • Diferenciar enfermedad maligna de benigna. • Determinar el tipo de malignidad
Determinar pronóstico <ul style="list-style-type: none"> • Para enfermedad primaria, predecir recaída • Para enfermedad metastásica, predecir progresión
Predecir supervivencia
Predictor de respuesta a la terapia <ul style="list-style-type: none"> • Hormonal • Quimioterapia • Nuevas terapias
Monitorizar la enfermedad <ul style="list-style-type: none"> • Para enfermedad primaria, predecir recaída. • Para enfermedad metastásica, seguimiento de enfermedad detectable¹⁰⁷.

Idealmente, un biomarcador debe cumplir con ciertas características para considerarse útil. Estas características incluyen:

- Estar presente en los tumores.
- Ser secretado por el tumor.
- Ser detectable en muestras de sangre.
- Ser cuantificable de manera fácil y reproducible.
- No estar influenciado por procesos no relacionados con el tumor.
- Correlacionarse con el desarrollo de la lesión maligna, tanto en presencia como en ausencia de tratamiento¹⁰⁷.

5.3. Análisis inmunohistoquímico del VPH

A continuación, se describen los biomarcadores propuestos para este estudio en el VPH y VEB:

5.3.1. Anti-VPH

Anti- virus del papiloma humano, clon BSB-66 (SB24) reacciona con un epítipo de una proteína principal de la cápside del VPH, que se expresa ampliamente entre los diferentes subtipos de VPH¹⁰⁸.

Inmunógeno: proteína de la cápside principal recombinante del virus del papiloma humano tipo 16¹⁰⁸.

Tipo de anticuerpo	Monoclonal de ratón	Clona	BSB-66
Isotipo	IgG1/K	Reactividad	Parafina congelada
Localización	Nuclear	Reactividad de especie	Humano
Control	Tejido infectado por VPH		
Aplicación	Cáncer de Cuello Uterino, Cáncer de Cabeza y Cuello, Enfermedades Infecciosas.		

5.3.2. Anti-Virus de Epstein Barr LMP-1

El Virus de Epstein Barr (VEB), también conocido como Herpesvirus humano 4 (HHV-4), pertenece a la familia de los herpesvirus y es uno de los virus más prevalentes en los seres humanos. El VEB tiene la capacidad de activar diferentes programas de expresión génica, los cuales se pueden clasificar en ciclos líticos o latentes. Durante el ciclo lítico, el virus produce proteínas virales en etapas para generar partículas virales infecciosas. En contraste, durante el ciclo latente, el virus no produce partículas virales y solo se expresan un conjunto limitado de proteínas virales¹⁰⁸.

Durante el ciclo latente, se expresan diversas proteínas virales, entre las cuales se encuentran los antígenos nucleares de Epstein Barr (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C), la proteína líder de EBNA (EBNA-LP), las proteínas de membrana latentes LMP-1, LMP-2A y LMP-2B, así como los ARN codificados por Epstein Barr (EBER). Además, se ha descubierto que el VEB codifica al menos veinte microARN que se expresan en células con infección latente¹⁰⁸.

La proteína de membrana latente 1 (LMP1) es una de las cinco proteínas virales claves codificadas por el VEB⁴⁰. LMP1 se considera el principal producto génico transformador del VEB y se expresa en la mayoría de las enfermedades linfoproliferativas y neoplasias malignas asociadas con el virus³⁸. LMP1 tiene numerosos efectos en las funciones de los linfocitos B, que son las células donde el VEB establece infecciones latentes a largo plazo (tabla 7)³⁹.

Aunque el Virus de Epstein Barr (VEB) juega un papel significativo en la causa del carcinoma nasofaríngeo, la infección por VEB por sí sola no es capaz de iniciar el proceso de desarrollo tumoral en este tipo de cáncer, al igual que sucede en otros carcinomas de cabeza y cuello⁴⁰.

Tabla 7. LMP-1¹⁰⁸.			
Tipo de anticuerpo	Monoclonal de ratón	Clona	CS1-4
Isotipo	IgG1	Reactividad	Parafina, Congelada
Localización	Citoplasmático	Reactividad de especie	Humano
Control	Tejido infectado por VEB, Linfoma de Hodgkin		
Aplicación	Enfermedades infecciosas, Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin		

6. Parámetros subjetivos no cuantificables que pueden indicar el grado de evolución de displasias y carcinomas

Tabla 8. Criterios de malignidad de la OM¹⁰⁹.

Datos arquitecturales	Datos citológicos
Estratificación irregular	Variación anormal en el tamaño nuclear
Pérdida de la polaridad de las células basales	Variación anormal en la forma nuclear
Crestas epiteliales anómalas	Variación anormal en el tamaño celular
Aumento en el número de mitosis	Variación anormal en la forma celular
Mitosis superficiales	Aumento en la proporción núcleo citoplasma
Queratinización prematura de células aisladas	Aumento del tamaño nuclear
Perlas de queratina dentro de las crestas	Mitosis atípicas
	Aumento del número/tamaño de nucléolos
	Hipercromasia nuclear

Tabla 9. Clasificación histológica de Broders^{109, 110}.

Parámetros	Características
Grado I	0-25% de células indiferenciadas
Grado II	25-50% de células indiferenciadas
Grado III	50-75% de células indiferenciadas
Grado IV	75-100% de células indiferenciadas

Tabla 10. Frente de invasión tumoral (FIT)^{109, 110}.

	Nulo = 0	Leve de 0-1	Moderado de 2-5	Severo más de 5
Número de mitosis				
Patrón de invasión		Cercano al vaso	Rodea vasos y nervios	Infiltra vasos y nervios
Profundidad tumoral de invasión		Lámina propia	Músculo y glándula	Invade hueso
Grado de queratinización		Más del 75%	Hasta un 50%	Menos del 25%
Pleomorfismo nuclear		Menos del 25%	Del 50 al 75%	Más del 75%

Infiltrado inflamatorio		Intenso	Moderado	Leve
--------------------------------	--	---------	----------	------

Planteamiento del problema

El carcinoma oral de células escamosas es el cáncer más frecuente¹¹¹ que se origina en los revestimientos epiteliales de la cavidad bucal, la orofaringe y la laringe¹¹². Con alrededor de 500.000 casos nuevos al año¹¹³, representa más del 3% de los cánceres y es el decimosexto cáncer más común a nivel global¹¹¹.

El carcinoma oral de células escamosas solía asociarse con el consumo de tabaco y alcohol, pero se reconoce que ciertos virus también influyen en su desarrollo¹¹². Los virus oncogénicos generan neoplasias malignas, un problema global de salud. Aunque no son contagiosas, las infecciones virales contribuyen al 13%-20% de la carga global de cáncer. Alrededor del 35% de estas neoplasias malignas se relacionan con virus como el VPH y VEB, que también afectan otros cánceres¹¹⁴. En 2005, la OMS propuso "trastorno potencialmente maligno" para lesiones con alta probabilidad de volverse carcinoma debido a cambios como la displasia epitelial, resultado de daño citopático y otros factores¹¹⁵.

Se desconocen si algunas lesiones potencialmente malignas o malignas de la cavidad bucal presentan seropositividad a algún tipo de virus oncogénico como lo son los VPH y la familia de los herpes virus, de tal forma que se ha postulado que si el paciente no tiene los factores de riesgo convencionales como son el hábito tabáquico y enólico, esto supondría que las alteraciones mencionadas pueden desarrollarse a causa de algún factor viral, sin embargo esto no está comprobado en muchos casos, de tal forma que existe una falta de conocimiento en cuanto a esta asociación etiológica en algunas universidades y otros centros de referencia.

A lo expuesto surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la inmunoexpresión de los anticuerpos anti-VPH, anti-VEB en muestras de tejidos de lesiones variante de lo normal, lesiones potencialmente malignas y carcinomas de células escamosas, del archivo de histopatología de la Escuela Nacional de Estudios Superiores campus León de la UNAM?

Justificación

Esta reportado en la literatura que los cánceres asociados de un factor etiológico viral, como la infección por VPH, tienen una mejor respuesta terapéutica en los protocolos de manejo oncológicos, debido a que la misma infección desarrolla un microambiente tumoral que provoca una respuesta inmunológica especializada con la participación de diferentes inmunidades y respuestas a citosinas inflamatorias, así como la activación de leucocitos especializados en el ataque a células infectadas por virus (como los linfocitos TNK). Esto permite que la quimio y radioterapia sean altamente efectivas en casos de lesiones neoplásicas asociadas a infección viral, en ese sentido es importante tratar de identificar con certeza el potencial factor etiológico, ya que la decisión del médico tratante en relación al plan de tratamiento oncológico debe estar basada en pruebas objetivas; por lo cual la propuesta de investigación es aportar información respecto a la presencia o ausencia de VPH y VHB en los tejidos diagnosticados previamente como displasia epitelial o carcinoma, ya que el evidenciar dicha presencia, permitiría pronosticar el comportamiento de respuesta a terapias adyuvantes, esperando que las lesiones asociadas a infección tengan un mejor pronóstico. Por lo tanto, la utilización de marcadores de inmunohistoquímica para determinar la presencia viral podría representar una prueba objetiva y útil en la toma de decisiones dentro de los protocolos de manejo terapéutico, así como también aportar evidencias que sumen información a la literatura sobre investigación en cáncer oral.

Objetivo general

Identificar la positividad de infección por VPH y VEB en tejidos diagnosticados como potencialmente malignos (displasias epiteliales orales) y carcinomas de las muestras biológicas del archivo de patología oral y maxilofacial de la ENES-UNAM León en un periodo comprendido del año 2022 al 2023.

Objetivos específicos

1. Evaluar y confirmar el diagnóstico previo de lesiones potencialmente malignas y carcinomas de células escamosas.
2. Determinar el porcentaje de inmunomarcación para los anticuerpos anti-VPH y anti-VEB en las áreas de mayor inmunoexpresividad del tejido.
3. Describir y analizar el infiltrado inflamatorio asociado a la infiltración de células neoplásicas.
4. Describir las características histopatológicas de las muestras.

Hipótesis: Las lesiones diagnosticadas como displasias epiteliales orales y carcinomas epidermoides del archivo del SEDH serán positivas a los anticuerpos anti-VPH y anti-VEB y los controles diagnosticados como hiperplasias fibrosas y mucocelos serán negativos a los anticuerpos para anti-VPH y anti-VEB

Hipótesis nula: Las lesiones diagnosticadas como displasias epiteliales orales y carcinomas epidermoides del archivo del SEDH no serán positivas a los anticuerpos anti-VPH y anti-VEB y los controles diagnosticados como hiperplasias fibrosas y mucocelos serán positivos a los anticuerpos para anti-VPH y anti-VEB.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

- Universo muestral: muestras biológicas del archivo de histopatología de POM-ENES UNAM.
- Tipo de estudio: transversal, descriptivo, comparativo y ambispectivo.
- Muestra: total disponible, cuota y conveniencia no paramétrica.

Criterios de inclusión

Se incluirán casos previamente diagnosticados como carcinoma epidermoide oral, displasia epitelial (de cualquier grado), hiperplasias fibrosas y mucocelos, de cualquier localización bucal, que cuenten con laminillas y bloques de parafina en buen estado y con suficiente material biológico tanto para su evaluación al microscopio como para su procesamiento histológico.

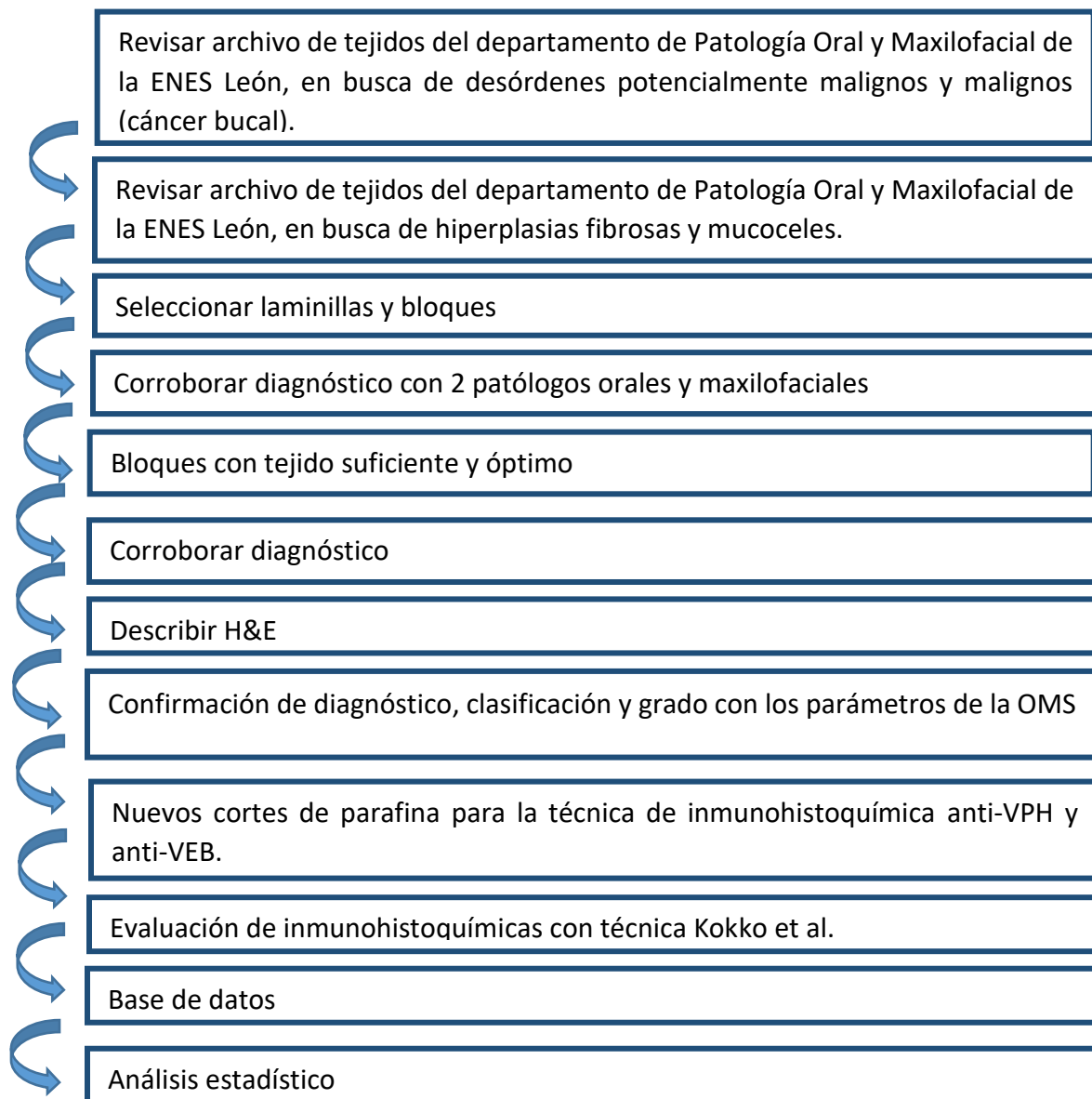
Criterios de exclusión

Se excluirán casos con laminillas en malas condiciones, poco tejido o en malas condiciones que no permita realizar los procesos que se requieren para la técnica de inmunohistoquímica.

Criterios de eliminación

Se eliminarán aquellos casos que se hayan seleccionado previamente pero que dentro de la reevaluación microscópica no corresponda a los diagnósticos esperados, o casos que presenten indiferenciación celular o casos de carcinoma anaplásico.

Diagrama de flujo



Operacionalización de variables

Variables dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Carcinoma oral de células escamosas	Carcinoma con diferenciación escamosa que surge del epitelio de la mucosa. Se asocia típicamente con factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo de alcohol y la masticación de nuez de betel.	Neoplasia epitelial evaluada por microscopía que cumpla con los criterios de la OMS, Broders y frente de invasión tumoral (FIT).	Cualitativa	Dicotómica 0. Ausente 1. Presente
Displasias epiteliales orales	Espectro de cambios epiteliales arquitectónicos y citológicos causados por la acumulación de cambios genéticos, asociados con un mayor riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas.	Displasia epitelial evaluada por microscopía que cumpla con los criterios de la OMS, Broders y frente de invasión tumoral (FIT).	Cualitativa	Ordinal 1- Leve 2- Moderada 3- Severa
Lesiones variantes de lo normal (controles no displásicas o neoplásicas)	Todas aquellas adaptaciones o cambios evolutivos que sufre la mucosa bucal durante la vida del individuo. Estas	Evaluación histológica de hiperplasias fibrosas y mucocelos.	Cualitativa	Ordinal 1: hiperplasias 2: mucocelos

	modificaciones son tan frecuentes e inocuas que no necesariamente representan una patología en la mucosa bucal.			
Virus	Los virus son parásitos intracelulares obligados. No pueden reproducirse por sí mismos y deben comandar la maquinaria celular de huésped para que sinteticen las proteínas virales y en algunos casos repliquen el genoma del virus.	Identificar proteína viral (VPH, VEB) por inmunohistoquímica mediante identificación de diaminobencidina color marrón.	Cualitativa	Ordinal/politómica 1- Leve 2- Moderado 3- Fuerte

Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en años, que tiene el sujeto al momento de la consulta	Cuantitativa	Razón discreta
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino	Genero asumido y expresado del paciente al	Cualitativa	Nominal

		momento de la consulta		
Sitio de la lesión	Localización anatómica de la lesión en la cavidad oral o tejidos circundantes.	Localización anatómica de la cavidad oral donde se encuentra la lesión: lengua, piso de boca, mucosa yugal, encía, paladar, labios, etc.	Cualitativa	Ordinal/politómica 1: lengua 2: piso de boca 3: mucosa yugal 4: encía 5: paladar 6: labios 7: otro
Inmunohistoquímica	Consiste en la detección y localización de antígenos de cortes de tejido, extensiones celulares e incluso pequeños organismos u órganos utilizando anticuerpos que reconocen específicamente ese antígeno.	Detección de células infectadas por medio de inmunohistoquímica a través de microscopía de luz y evaluada por la técnica de Kokko et al ¹⁰⁵ . Y conteo de células positivas por campo	Cuantitativa	Razón discreta
ANTI-VPH	Se generó el anticuerpo 1H8 contra el virus del papiloma bovino tipo 1 alterado por SDS (BPV-1) y se usó para identificar el producto del ORF L1 de BPV-1. El anticuerpo 1H8 fue reactivo con la proteína de la cápside principal purificada (MCP). Se detectó VPH-1, 6, 11, 16, 18 y 31 en muestras de biopsia mediante ELISA e inmunofluorescencia.	Detección de células infectadas por medio de ANTI-VPH genérico	cuantitativa	Ordinal/politómica 1- Leve 2- Moderado 3- Severo

	<p>El anticuerpo CAMVIR-1, generado contra la proteína L1 del VPH humano tipo 16, reaccionó con una proteína de 56 kDa en células infectadas con el virus de la vacuna L1 y en HPV16. Puede usarse para fenotipar HPV-16. Otros isotipos del VPH podrían reaccionar con el anticuerpo de VPH de amplio espectro, aunque no se han probado.</p>			
ANTI-VEB	<p>Los tres anticuerpos de esta combinación se unen a diferentes epítomos en la región carboxilo hidrófila de la proteína de la membrana latente (LMP), codificada por el virus de Epstein Barr (VEB). El VEB se asocia con la enfermedad de Hodgkin y podría estar involucrado en su patogenia infantil. Estudios sugieren que los linfomas de células B rara vez contienen VEB, a menos que los pacientes tengan problemas inmunológicos, como trasplantes u enfermedades autoinmunitarias. Aunque este anticuerpo tiñe los linfomas de Burkitt</p>	<p>Detección de células infectadas por medio de ATI-VEB, provocados por el Virus de Epstein Barr. En linfomas de Hodgkin y no Hodgking</p>	Cuantitativa	<p>Ordinal/politómica</p> <p>1- Leve</p> <p>2- Moderada</p> <p>3- severa</p>

	con EBV, también muestra reactividad cruzada con músculos lisos y vasos sanguíneos.			
--	---	--	--	--

Consideraciones bioéticas

El protocolo es un trabajo con riesgo menor al mínimo porque no se tiene intervención directa con pacientes y las muestras utilizadas han sido previamente firmadas en la solicitud para su uso en investigación, por lo que se respeta y se siguen los preceptos de la declaración de Helsinki y lo dispuesto en materia de investigación clínica en México.

Metodología

I. Recolección de muestras.

Se estudiaron muestras provenientes de casos de carcinomas de células escamosas, displasias y variantes de lo normal de la región oral y maxilofacial, del archivo del Servicio de Estudio y Diagnóstico Histopatológico (SEDH) del departamento de Patología Oral y Maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, unidad León de la UNAM. Casos registrados en el periodo comprendido entre los años 2022 y 2023. Dado que en este proyecto se consideró una muestra no paramétrica por conveniencia: el total de los casos disponibles entre las fechas mencionadas, y que cumplieron con los criterios de inclusión fue de siete tejidos con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas, cinco tejidos con diagnóstico de displasias epiteliales, tres tejidos de fenómenos de extravasación mucosa (mucoceles) y dos tejidos de hiperplasias fibrosas.

Una vez obtenidas las laminillas del archivo del Servicio de Estudio y Diagnóstico Histopatológico (SEDH), para ser evaluadas por dos especialistas en patología oral y maxilofacial para la estandarización por los observadores para el adecuado análisis de los casos y reconfirmación de los diagnósticos de carcinoma oral de células escamosas, displasia epitelial, fenómeno de extravasación mucosa e hiperplasia fibrosa.

II. Obtención de datos de las muestras.

A partir de la información obtenida del archivo del Servicio de Estudio y Diagnóstico Histopatológico (SEDH) del departamento de Patología Oral y Maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, unidad León de la UNAM, se obtuvieron datos tales como:

edad, género y localización anatómica de la lesión. Como se encuentran contenidos dentro de la tabla “Descripción histomorfológica de los casos” en el apartado de resultados.

III. Valoración de las muestras obtenidas mediante microscopía óptica.

Para la evaluación y confirmación histopatológica de las muestras de los casos de carcinoma oral de células escamosas, displasias epiteliales, fenómenos de extravasación mucosa (mucocelos) e hiperplasias fibrosas se realizaron cortes histológicos de los bloques de parafina con técnica estandarizada a 3 micras para su procesamiento con tinción de hematoxilina y eosina, montaje y visualización mediante microscopía óptica de luz. Con el apoyo de dos especialistas en patología oral y maxilofacial, se identificaron y describieron rubros relevantes en cuanto a las características histomorfológicas para el diagnóstico de carcinomas de células escamosas y displasias epiteliales mediante los parámetros subjetivos no cuantificables que pueden indicar el grado de evolución de displasias y carcinomas. Como se encuentran descritos dentro de las tablas “Tabla 1. Criterios de malignidad de la OMS”, “Tabla 2. Clasificación histológica de Broders”, “Tabla 3. Frente de invasión tumoral (FIT)”. Para lo cual se revisaron todas las laminillas de carcinoma oral de células escamosas y displasias epiteliales.

IV. Obtención de fotomicrografías de los cortes histopatológicos.

Se realizó la toma y el respaldo de fotomicrografías de los casos de las lesiones obtenidas, donde pueden identificarse las características histopatológicas para tal fin se hizo uso de microscopio óptico de luz marca (Leica DM750 con cámara C MEX DC. 5000) de las zonas más representativas se tomaron fotomicrografías con los objetivos 4X, 10X Y 40X. (Figuras 44-53).

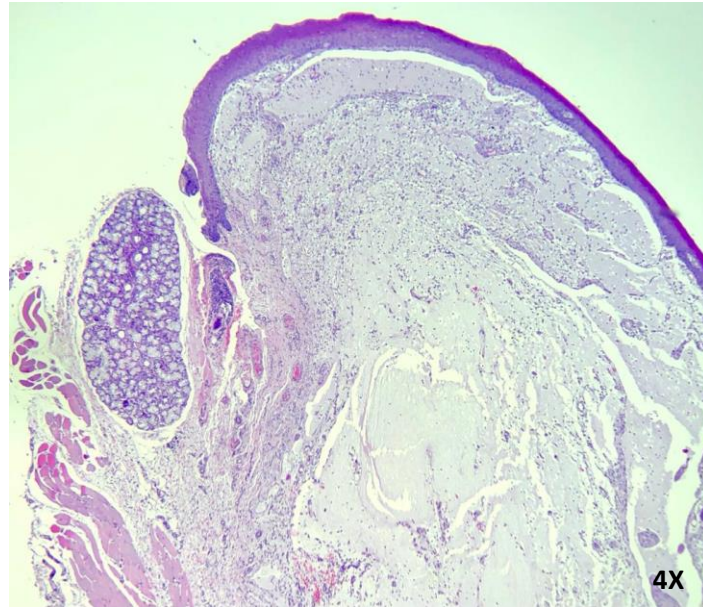


Figura 44. Fotomicrografía H&E a 4X. Se observa fragmento de tejido blando, con lesión reactiva, el cual se caracteriza por presentar una cavidad que en cuyo interior presenta un material anfófilo compatible con mucina, cubierto por un epitelio escamoso estratificado y hacia la base por tejido conjuntivo, fascículos de tejido muscular y acinos glandulares mixtos

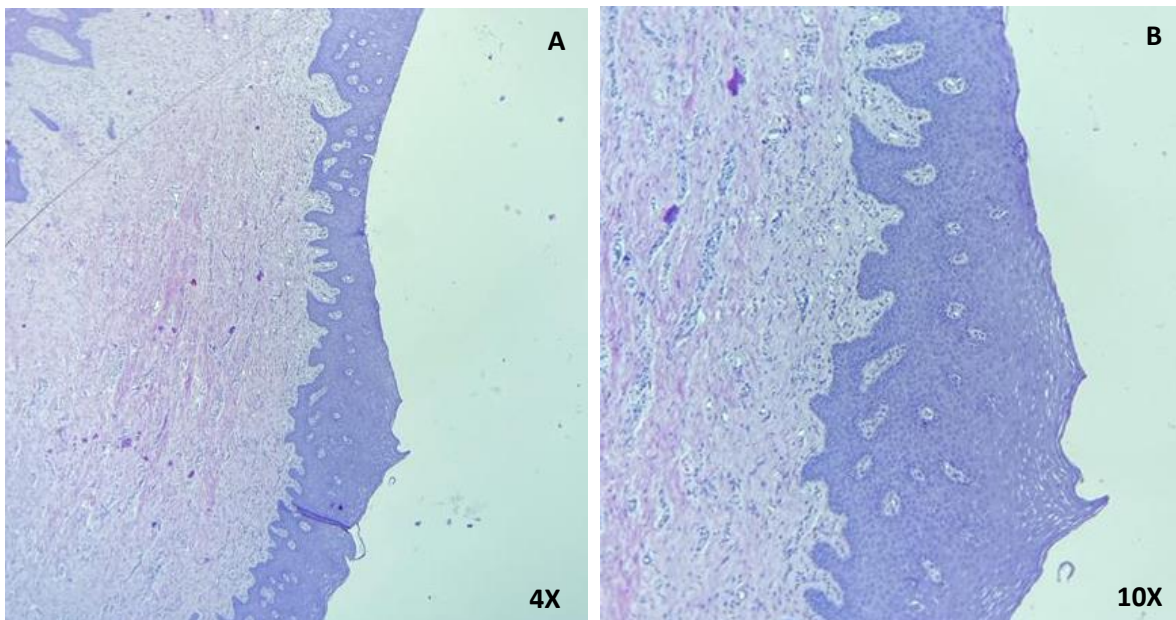


Figura 45. Fotomicrografías H&E a 4X y 10X, A. B. Se observa una proliferación de tejido conjuntivo fibroso denso, permeada con numerosos vasos sanguíneos, cubierta por un epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado, proyecciones epiteliales irregulares y áreas de edema extracelular (espongiosis).

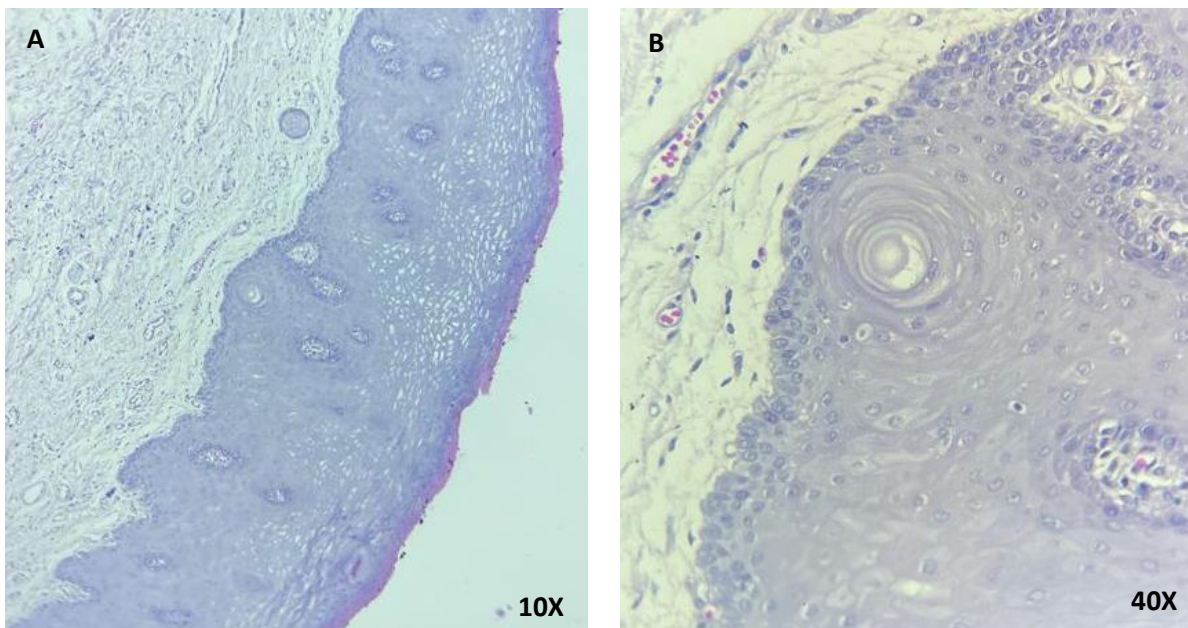


Figura 46. Fotomicrografías H&E a 10X y 40X, A. B. Se observan fragmentos de tejido blando, en los cuales se identifica un epitelio escamoso estratificado queratinizado, con pérdida de la estratificación, nucleolos evidentes, queratinización prematura y edema extracelular.

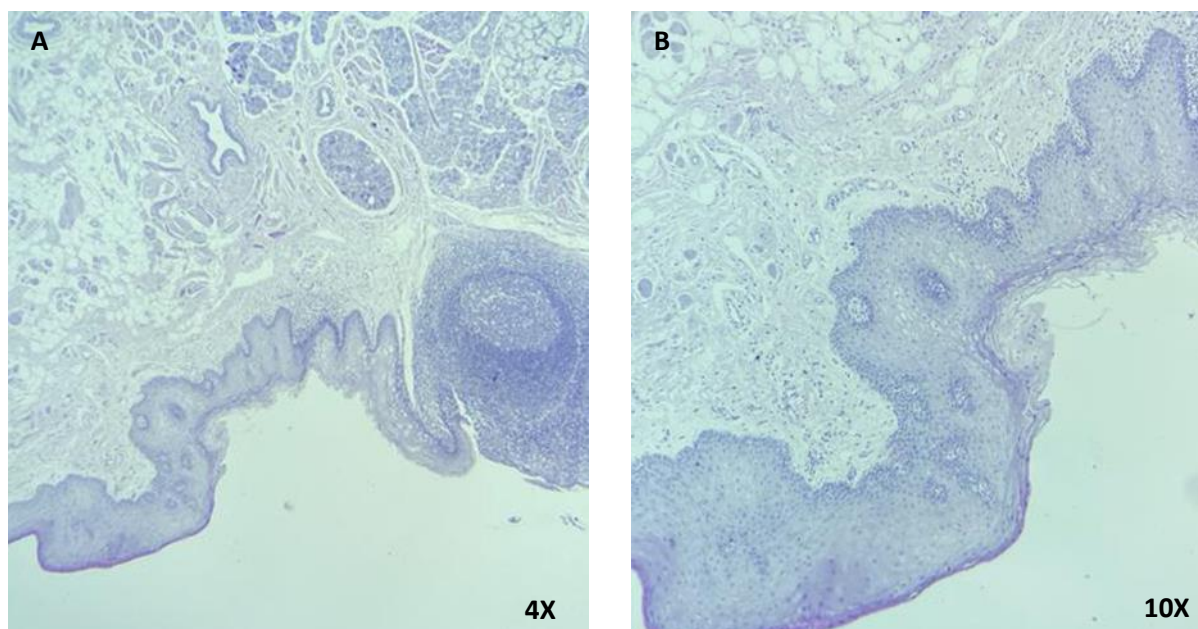


Figura 47. Fotomicrografías H&E a 4X y 10X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, el cual presenta un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, con crestas epiteliales irregulares, algunas áreas presentan espongiosis (edema extracelular), y pérdida de la estratificación.

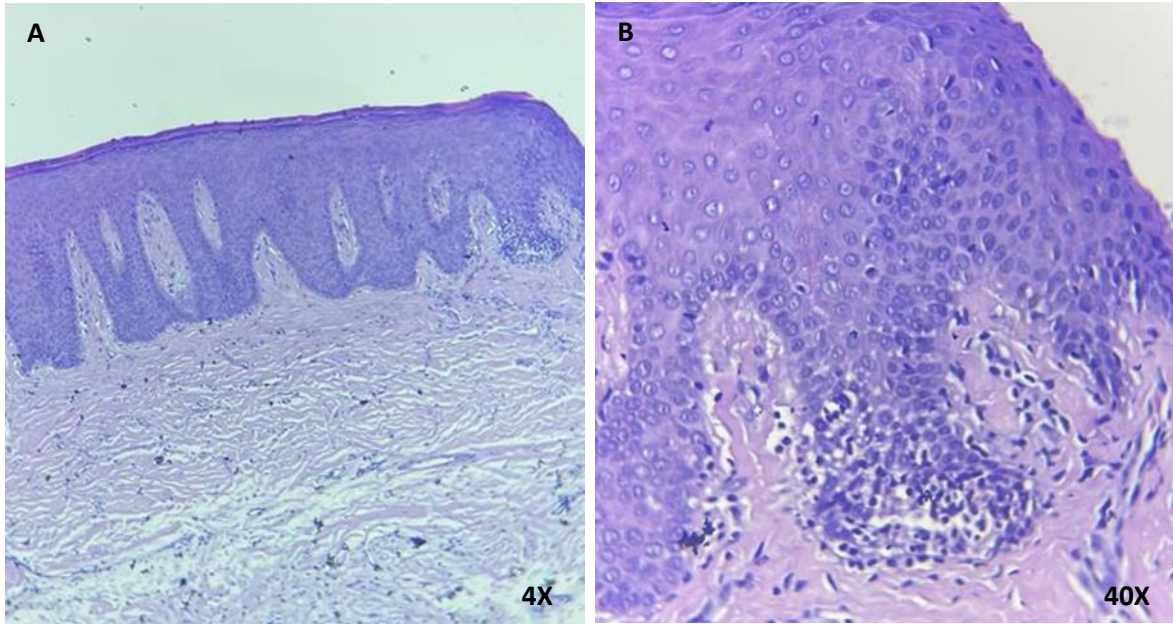


Figura 48. Fotomicrografías H&E a 4X y 40X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, el cual presenta un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, con crestas epiteliales profundas e irregulares algunas con forma de pata de elefante, pérdida de la estratificación, anisocitosis, anisonucleosis, nucleolos evidentes e hiperplasias de células basales.

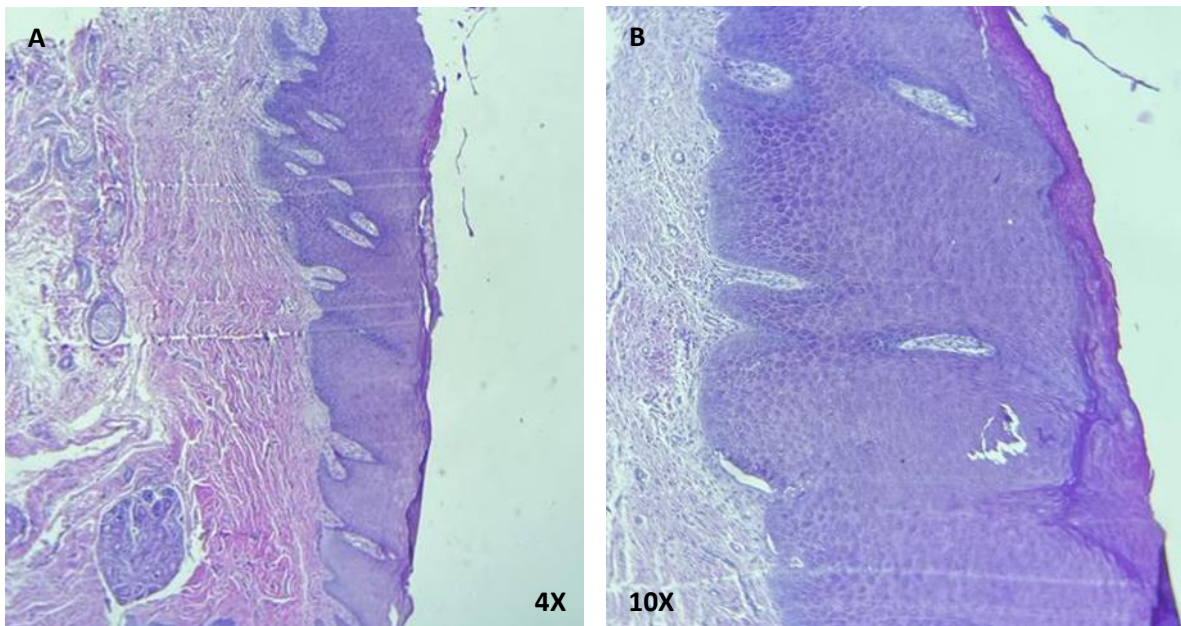


Figura 49. Fotomicrografías H&E a 4X y 10X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, el cual presenta un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, con crestas epiteliales profundas e irregulares (en forma de gota y pata de elefante) pérdida de la estratificación, pleomorfismo celular y nuclear.

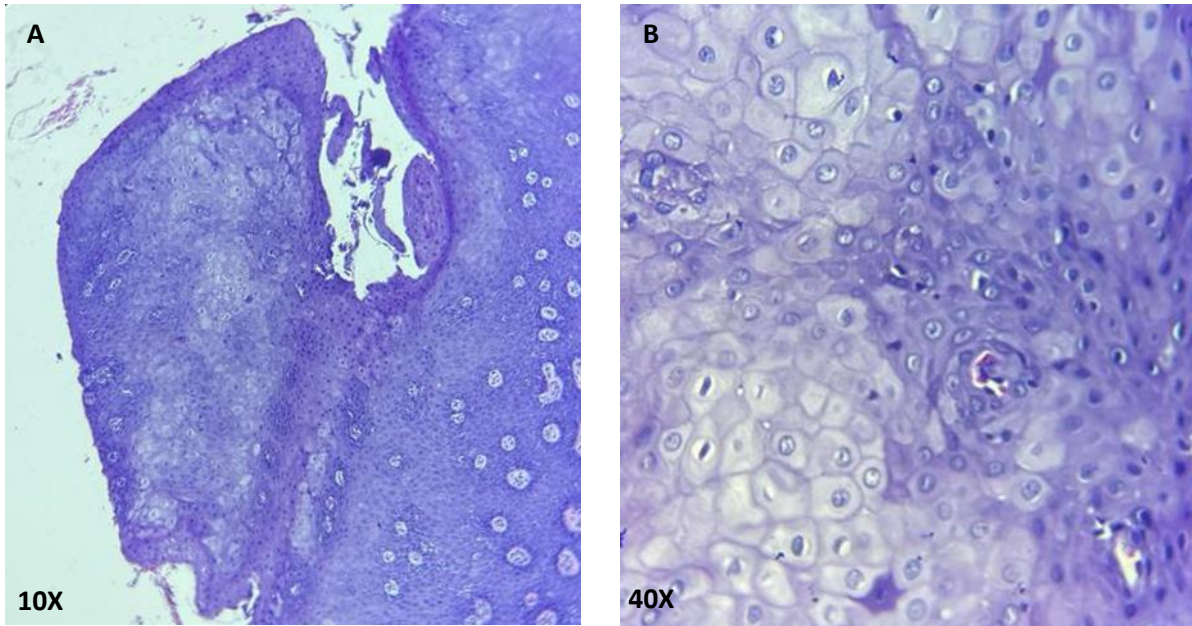


Figura 50. Fotomicrografías H&E a 10X y 40X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, el cual presenta un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, con áreas de edema extracelular (espongiosis), pérdida de la estratificación, núcleos hiper cromáticos, pérdida de la relación núcleo citoplasma, mitosis aberrantes y pleomorfismo nuclear.

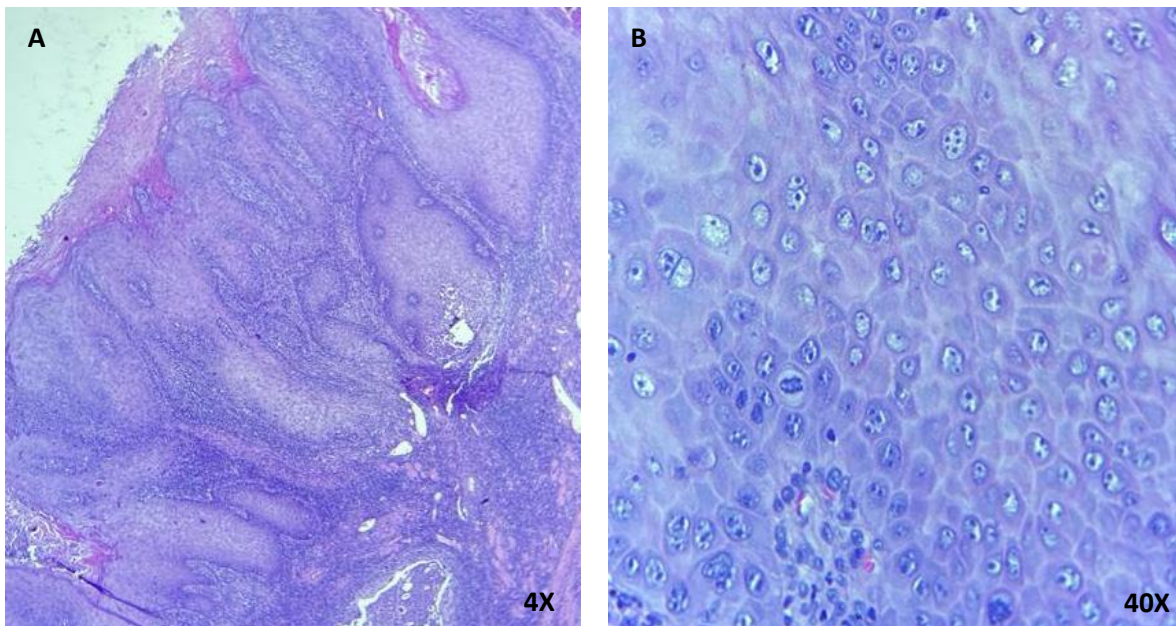


Figura 51. Fotomicrografías H&E a 4X y 40X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, con lesión neoplásica maligna de estipe epitelial, la cual se caracteriza por presentar proyecciones digitiformes de epitelio escamoso estratificado hiperparaqueratinizado, con presencia de anisocitosis, anisonucleosis, nucleolos evidentes, pérdida de la relación núcleo citoplasma, mitosis aberrantes e hiper cromatismo celular.

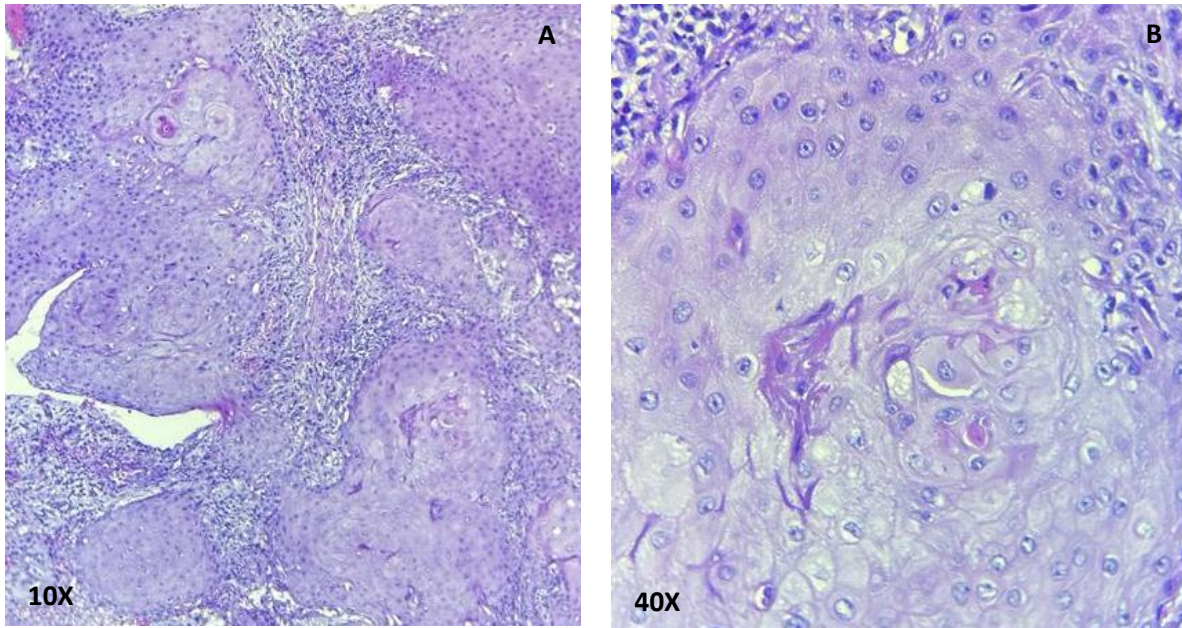


Figura 52. Fotomicrografías H&E a 10X y 40X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, con lesión neoplásica maligna de estirpe epitelial. La cual se caracteriza por presentar una proliferación en mantos y nidos de células claras, las cuales presentan pleomorfismo celular y nuclear, nucleolos evidentes, pérdida de la relación núcleo citoplasma.

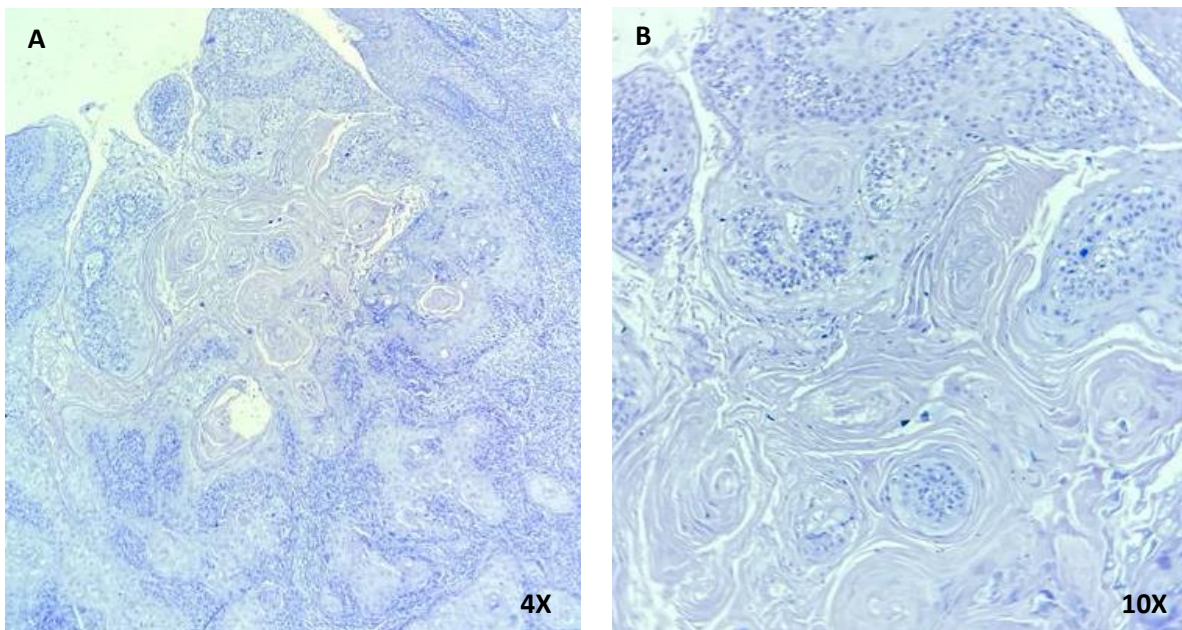


Figura 53. Fotomicrografías H&E a 4X y 10X, A. B. Se observa fragmento de tejido blando, con lesión neoplásica maligna de estirpe epitelial, la cual esta compuesta por islas de epitelio escamoso estratificado, con presencia de queratinizaciones individuales y disqueratosis.

V. Técnica de inmunohistoquímica.

Se llevó a cabo el proceso de inmunohistoquímica bajo la siguiente técnica:

- Desparafinación de las laminillas e hidratación como sigue: 2 cambios de xilol, 2 cambios de alcohol absoluto, 2 cambios de alcohol al 96%, y por último enjuague en agua destilada (todo esto después de que estuvieran en el horno a una temperatura de 100 °C por media hora para desparafinar).

Después de la recuperación que se lleva a cabo en la olla de presión en un vaso coplin con un recuperador de un pH9 y a llegar a una temperatura de 110°C por 15 minutos, se deja que disminuya la presión para poder sacarlas de la olla y dejarlas enfriar hasta que lleguen a una temperatura de 37°C para no correr el riesgo que se desprendan los tejidos. Se procede a:

- Bloqueo con peroxidasa con solución de peróxido de hidrógeno-metanol para que no existan residuos de sangre o hemoglobina por un tiempo de 5 a 10 minutos recomendado por el inserto de este reactivo. Enjuagar con agua destilada.
- Bloqueo con background snaper para evitar fondo inespecífico por un lapso de 10 minutos, tiempo recomendado por el inserto del producto. Enjuagar con agua destilada.
- Se procede a delimitar el tejido con un lápiz hidrofóbico sin dejar que la laminilla se deshidrate.
- Se coloca anticuerpo ya diluido (Anti-VPH y Anti-LMP-1 dilución 1:100) y estandarizado (200 microlitros) se deja incubar a una temperatura ambiente por espacio de 30 a 45 minutos tiempo recomendado por el inserto de este producto. Enjuague con PBS (buffer de fosfatos para lavado, pH 7.4)
- Colocación de anticuerpo secundario, mejor conocido como polímero conformado por un sistema de biotina, avidina (en este sistema se presentan juntos, por lo que es de un solo paso) para ello permanecen las laminillas por un tiempo de 30 a 45 minutos de tiempo recomendado en indicaciones de este producto.

Enjuagamos con solución salina de fosfato estabilizadora (PBS) y se dejan en PBS evitando que se deshidrate la laminilla para evitar datos poco confiables.

- Se procede a revelar mediante un sistema de cromógeno o diaminobencidina, este se prepara 1 gota de este por un milímetro del diluyente de este producto y se deja incubado por espacio 5 a 10 minutos.

Enjuague con PBS y se procede a realizar contraste con solución de hematoxilina de Mayer, se enjuaga en agua destilada, posteriormente se pasa por dos cambios de alcohol al 96%, dos cambios de alcohol absoluto y xilol, por último, se monta la laminilla. Observación al microscopio óptico. Se utilizó un control positivo en cada corte de lesiones variantes de lo normal, displasias y carcinomas.

VI. Descripción de la identificación de inmunomarcaje, conteo celular y obtención del índice de inmunomarcaje.

En el análisis de los inmunomarcadores anti-VPH se considera como positivo el marcaje nuclear, y para anti-VEB de Epstein Barr LMP-1 se considera como positivo el marcaje citoplasmático, cuando se observó una tinción de color marrón o pardo oscuro. De acuerdo a Kokko, L . et al.¹¹⁶. se clasificó la intensidad del inmunomarcaje, en las categorías: negativa, débilmente positiva y fuertemente positiva. Se tomaron fotomicrografías de áreas tisulares representativas. Para el conteo celular nos basamos en el método de conteo manual publicado por Bologna, R. et. al.¹¹⁷. Las células fueron cuantificadas utilizando fotomicrografías tomadas a 40X, para su visualización por campos. Las imágenes se abrieron utilizando el programa Microsoft Power Point, y empleando la función de insertar tabla, se elaboró una tabla de 6x6, la cual fue colocada de manera superpuesta en cada fotomicrografía, abarcando la totalidad de estas en su superficie. De esta manera se contabilizaron por cada uno de los pequeños 36 campos en cada imagen, las células con marcaje positivo, así como aquellas sin inmunorreactividad. (figuras 54-57) para tal actividad se tomó el mismo orden en cada fotomicrografía, comenzando el conteo celular en el extremo superior izquierdo y finalizando en el extremo inferior derecho. De esta manera para calcular el porcentaje de positividad se multiplico por cien el número de células teñidas, y el resultado se dividió entre el total de células. Se otorgaron categorías de acuerdo con el porcentaje de inmunopositividad, se asignó el símbolo – para las muestras negativas. + para la categoría positiva leve (con una inmunotinción celular menor al 10%), ++ positiva moderada (inmunotinción del 10 al 50%), y +++ positiva fuerte (con una inmunotinción mayor al 50%). Basándose en la categorización descrita por Zhao, Z. et al.¹¹⁸.

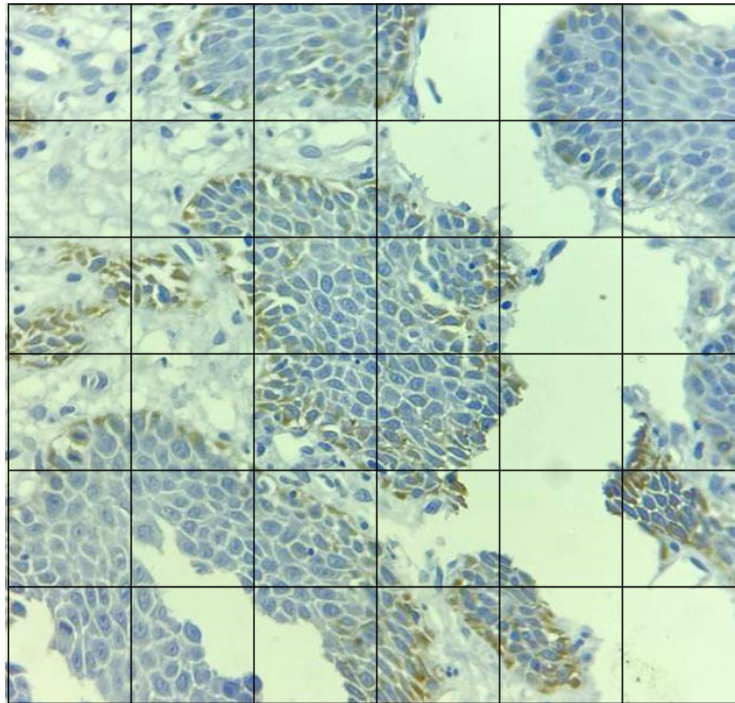


Figura 54. Fotomicrografía inmunohistoquímica LMP-1 a 40X. con gradillas para la cuantificación celular y determinación del porcentaje de inmunoposividad LMP-1.

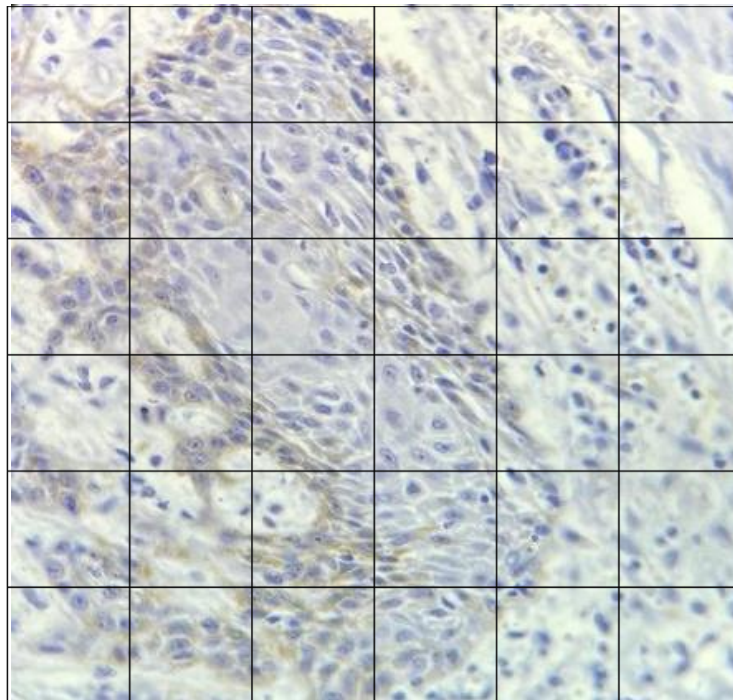


Figura 55. Fotomicrografía inmunohistoquímica LMP-1 a 40X. con gradillas para la cuantificación celular y determinación del porcentaje de inmunoposividad LMP-1.

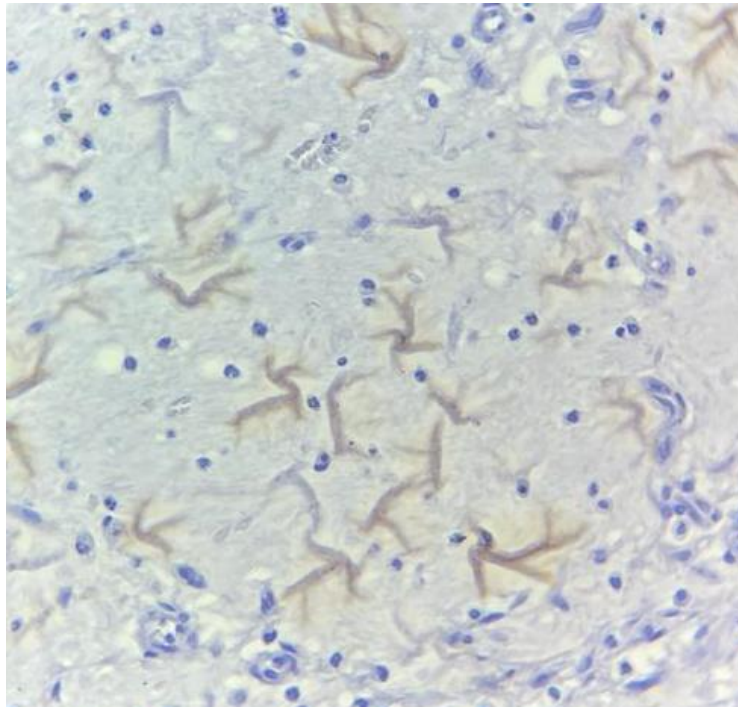


Figura 56. Fotomicrografía inmunohistoquímica LMP-1 a 40X. Aunque hubo inmunotinción no específica, no fue tomada en cuenta.

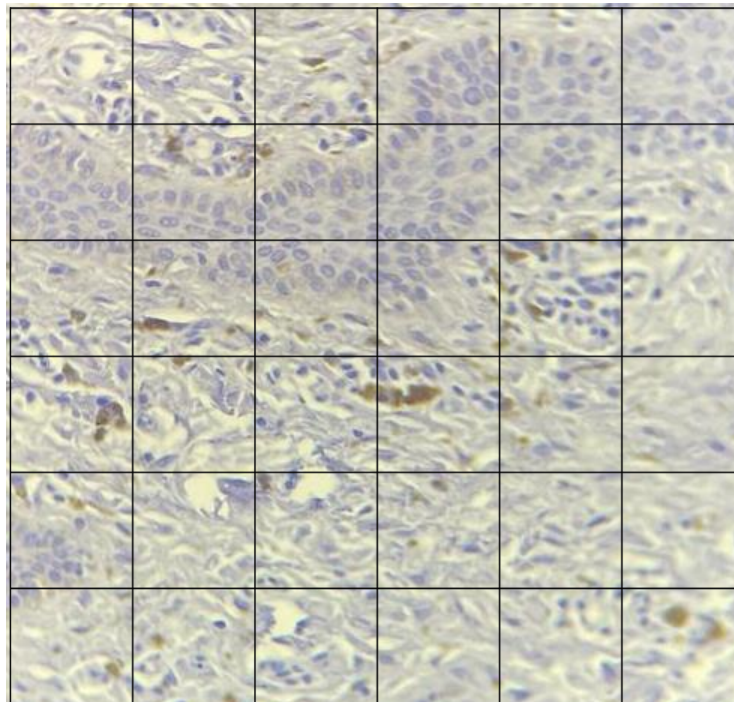


Figura 57. Fotomicrografía inmunohistoquímica VPH a 40X. Aunque hubo inmunotinción no específica en tejido conjuntivo, esas células no fueron tomadas en cuenta.

VII. Análisis estadístico

En el análisis estadístico mediante χ^2 se encontró que mediante el análisis realizado en StatCal de Epi Info las variables de positividad para el anticuerpo de virus de Epstein Barr (anti-VEB) vs Virus de Papiloma Humano (anti-VPH) y el género son estadísticamente significativos con una P de 0.0002 a un nivel de confianza del 95%.

		Outcome		
		Yes	No	Total
Exposure	Yes	10	1	11
	Row %	90.91 %	9.09 %	100.00 %
	Col %	90.91 %	10.00 %	52.38 %
	No	1	9	10
	Row %	10.00 %	90.00 %	100.00 %
	Col %	9.09 %	90.00 %	47.62 %
Total	11	10	21	
Row %	52.38 %	47.62 %	100.00 %	
Col %	100.00 %	100.00 %	100.00 %	

Odds-based Parameters				Statistical Tests		
	Estimate	Lower	Upper		χ^2	2 Tailed P
Odds Ratio	90.0000	4.8809	659.5330	Uncorrected	13.7472	0.00020913
MLE Odds Ratio (Mid-P)	56.9011	4.7869	1135.3725	Mantel-Haenszel	13.0926	0.00029647
Fisher-Exact		3.6438	1312.4246	Corrected	10.6948	0.00107436

Risk-based Parameters					
	Estimate	Lower	Upper	1 Tailed P	2 Tailed P
Risk Ratio	9.0909	1.4028	58.9130	Mid-P Exact	0.00015877
Risk Difference	80.9091	55.7224	106.0958	Fisher Exact	0.00031470

En relación con el análisis de las variables del grado de positividad o inmunotinción del anticuerpo entre inmunopositividad fuerte vs inmunopositividad media vs negativo se obtuvo una P de 0.03 con un nivel de confianza del 95%.

		Outcome		
		Yes	No	Total
Exposure	Yes	5	1	6
	Row %	83.33 %	16.67 %	100.00 %
	Col %	55.56 %	10.00 %	31.58 %
	No	4	9	13
	Row %	30.77 %	69.23 %	100.00 %
	Col %	44.44 %	90.00 %	68.42 %
Total	9	10	19	
Row %	47.37 %	52.63 %	100.00 %	
Col %	100.00 %	100.00 %	100.00 %	

Odds-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Odds Ratio	11.2500	0.9719	130.2270
MLE Odds Ratio (Mid-P)	9.7505	0.9778	294.0081
Fisher-Exact		0.7492	589.4793

Statistical Tests

	χ^2	2 Tailed P
Uncorrected	4.5497	0.03292422
Mantel-Haenszel	4.3103	0.03788325
Corrected	2.6856	0.10126055

Risk-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Risk Ratio	2.7083	1.1117	6.5983
Risk Difference	52.5641	13.5930	91.5352

	1 Tailed P	2 Tailed P
Mid-P Exact	0.02631579	
Fisher Exact	0.04953560	0.05727554

En relación con el análisis de las variables carcinoma-displasia severa vs displasia leve-moderada vs variantes de lo normal, se obtuvo una P significativa de 0.05 con un nivel de confianza del 95%.

		Outcome		
		Yes	No	Total
Exposure	Yes	6	2	8
	Row %	75.00 %	25.00 %	100.00 %
	Col %	100.00 %	50.00 %	80.00 %
	No	0	2	2
	Row %	0.00 %	100.00 %	100.00 %
	Col %	0.00 %	50.00 %	20.00 %
Total	6	4	10	
Row %	60.00 %	40.00 %	100.00 %	
Col %	100.00 %	100.00 %	100.00 %	

Odds-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Odds Ratio	Undefined	Undefined	Undefined
MLE Odds Ratio (Mid-P)	-1.0000	0.4830	-1.0000
Fisher-Exact		0.3096	-1.0000

Statistical Tests

	χ^2	2 Tailed P
Uncorrected	3.7500	0.05280751
Mantel-Haenszel	3.3750	0.06619258
Corrected	1.2760	0.25863632

Risk-based Parameters

	Estimate	Lower	Upper
Risk Ratio	Undefined	Undefined	Undefined
Risk Difference	75.0000	44.9938	105.0062

	1 Tailed P	2 Tailed P
Mid-P Exact	0.06666667	
Fisher Exact	0.13333333	0.13333333

Resultados

I. Características del grupo

De los diez casos incluidos en este proyecto se cuentan 4 pacientes del sexo masculino y seis pacientes del sexo femenino. Se observa un rango variado de edad, entre los veinticinco y ochenta y uno años, una paciente con veinticinco años, una paciente con cuarenta y uno años; dos pacientes con cuarenta y dos años; una paciente con cuarenta y ocho años; una paciente con cincuenta y cuatro años; un paciente de setenta y tres años; una paciente de setenta y ocho años y finalmente dos pacientes con ochenta y uno años. En cuanto a la localización de las lesiones se tiene registro de tres apariciones en borde lateral de la lengua, dos con aparición en mucosa alveolar, dos casos en reborde alveolar, un caso en maxilar, un caso en mucosa yugal y finalmente un caso en mucosa labial.

II. Descripción histomorfológica de las muestras mediante tinción de hematoxilina y eosina.

Una vez contando con las muestras de los tejidos con diagnóstico reconfirmado de carcinomas, displasias y lesiones variantes de lo normal (hiperplasias fibrosas y fenómenos de extravasación mucosa), se realizó la identificación y descripción de las características histológicas relevantes y propias de los diagnósticos, de acuerdo a la observación histomorfológica de las diez muestras evaluadas, se identificaron tres carcinomas, cinco displasias, una hiperplasia fibrosa y un fenómeno de extravasación mucosa. Cada uno de los casos analizados se describe a continuación:

Tabla 11. Características de las muestras evaluadas.

No. Caso	Edad	Sexo	Localización	Diagnóstico	Estratificación irregular	Pérdida de la polaridad de las células basales	Crestas epiteliales anómalas	Mitosis	Queratinizaciones prematuras	Hipercromasia nuclear	Pleomorfismo
224-22	41	F	Borde lateral de lengua	Carcinoma epidermoide	Ausente	Ausente	Ausentes	Presentes	Presentes	Presente	Presente
176-22	81	M	Maxilar lado derecho	Carcinoma mucoepidermoide	Ausente	Ausente	Ausentes	Presentes	Presentes	Ausente	Presente
132-22	81	F	Borde lateral de lengua	Carcinoma verrucoso	Presente	Presente	Presentes	Presentes	Ausentes	Presente	Presente
229-22	54	F	Mucosa alveolar	Displasia epitelial moderada-severa	Ausente	Presente	Presentes	Presentes	Ausentes	Presente	Presente
54-22	42	M	Mucosa alveolar	Displasia severa	Presente	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Presente	Presente
53-22	42	M	Borde lateral de lengua	Displasia moderada	Presente	Ausente	Presentes	Presentes	Ausentes	Ausente	Ausente
87-23	73	M	Reborde alveolar	Displasia epitelial leve	Presente	Ausente	Ausentes	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
39-23	78	F	Reborde alveolar	Displasia severa	Presente	Ausentes	Presentes	Presentes	Ausentes	Ausentes	Presente
114-22	25	F	Mucosa labial	Fenómeno de extravasación mucosa	Ausente	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausente
20-22	48	F	Mucosa yugal	Hiperplasia fibrosa	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Presente

M (Masculino), F (Femenino)

III. Descripción del análisis del marcaje inmunohistoquímico.

De la evaluación de los casos seleccionados tenemos los siguientes resultados: 5 casos de inmunopositividad fuerte para LMP-1, 4 con inmunopositividad moderada, 1 caso en el cual hubo inmunotinción no específica, pero no fue tomado en cuenta. En los casos de inmunopositividad fuerte, 3 casos corresponden a carcinomas y dos a displasias. En los casos de inmunopositividad moderada, 3 casos corresponden a displasias, y un caso para lesión variante de lo normal (hiperplasia fibrosa).

En cuanto a la evaluación inmunohistoquímica para VPH se obtuvieron los siguientes resultados: 1 caso de inmunopositividad leve para VPH, 1 caso en el cual hubo inmunotinción no específica en tejido conjuntivo, esas células no fueron tomadas en cuenta y 8 casos negativos. De aquellas muestras en las que se observó una inmunotinción negativa, 3 corresponden a carcinomas, 4 a displasias y 1 caso a lesión variante de lo normal (fenómeno de extravasación mucosa).

Por otra parte, respecto a la intensidad observada en los casos con inmunopositividad para ambos marcadores, se evaluó de manera visual en las fotomicrografías, donde se reporta que para LMP-1, en cuanto a la intensidad del marcaje, se reportan nueve casos fuertemente positivos y un caso en el cual no hubo inmunotinción no específica.

Para el caso de VPH, se reporta un caso débilmente positivo. Además de los ocho negativos, y el caso en el cual hubo inmunotinción no específica, previamente mencionados.

Tabla 12. Resumen de la inmunoreactividad para las muestras incluidas.

No. caso	LMP-1	VPH	Diagnóstico
224-22	+++	-	Carcinoma epidermoide
176-22	+++	-	Carcinoma mucoepidermoide
132-22	+++	-	Carcinoma verrucoso
229-22	++	-	Displasia epitelial moderada-severa
54-22	++	+	Displasia severa
53-22	+++	-	Displasia moderada
87-23	+++	-	Displasia epitelial leve
39-23	++	-	Displasia severa
114-22	Inmunotinción no específica	-	Fenómeno de extravasación mucosa
20-22	++	Inmunotinción no específica	Hiperplasia fibrosa

Negativo -, Positivo leve+, Positivo moderado ++, Positivo fuerte +++.

Tabla 13. Resumen de resultados, con porcentaje de inmunoreactividad para las muestras incluidas.

No. caso	Positividad para LMP-1	LMP-1 %	Positividad para VPH	VPH %
224-22	Si	66.4%	No	0%
176-22	Si	90.4%	No	0%
132-22	Si	95.4%	No	0%
229-22	Si	38%	No	0%
54-22	Si	35%	Si	9%
53-22	Si	57%	No	0%
87-23	Si	66%	No	0%
39-23	Si	29.7%	No	0%
114-22	Inmnotinción no específica	0%	No	0%
20-22	Si	38%	Inmunotinción no específica	0%

Discusión

En el contexto de la prevalencia del carcinoma oral, el estudio realizado por López et al. (1) resalta la significativa carga que representa el cáncer de cabeza y cuello, al abarcar el 5% de todas las neoplasias en el organismo, con un 2% específicamente relacionado al cáncer de cavidad oral. Estos números destacan la relevancia de esta enfermedad en el panorama oncológico. Asimismo, el dato alarmante de una mortalidad del 50% a los 5 años resalta la urgencia del diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Además, no podemos pasar por alto la creciente preocupación en torno al aumento de la prevalencia de esta enfermedad en individuos menores de 40 años, lo cual exige una exploración más profunda de los factores subyacentes a esta tendencia. En concordancia con estas cifras, en nuestra propia investigación, se encontró que los pacientes diagnosticados con carcinoma oral tenían edades comprendidas entre los 41 y los 81 años, lo que demuestra la amplia gama de afectación en diferentes etapas de la vida.

Las investigaciones de Shahi et al. (2) presentan un panorama alarmante sobre los cánceres relacionados con virus a nivel mundial. La revelación de que cerca de dos tercios de estos cánceres pueden vincularse al virus del papiloma humano (VPH) o al virus de Epstein Barr (VEB) se establece un nexo relevante con nuestra propia investigación. En nuestro estudio, los casos de carcinoma oral mostraron una destacada inmunotinción positiva para el virus de Epstein Barr, con un alto porcentaje de células positivas que superaba el 60%. Esta

relación inesperada entre el VEB y los carcinomas orales podría indicar una nueva dirección en la comprensión y el manejo de la enfermedad.

La investigación de Kunsong et al. (4) proporciona un aporte valioso sobre el comportamiento específico de los carcinomas orales, centrándose en el cáncer de lengua como el tipo más común y con un pronóstico especialmente agresivo. Los resultados de nuestro estudio coinciden con esta observación, ya que los carcinomas orales en nuestra muestra se presentaron predominantemente en los bordes laterales de la lengua. Esta congruencia entre los datos y la literatura previa refuerza aún más la validez y la aplicabilidad de los hallazgos.

En términos de epidemiología, Krüger et al. (3) destacan una notable disparidad de género, con una prevalencia mucho mayor en hombres en comparación con mujeres. Sin embargo, es interesante observar que nuestros resultados difieren de esta tendencia, ya que la mayoría de los pacientes en nuestro estudio fueron mujeres. Este hallazgo inusual plantea preguntas interesantes sobre los posibles factores subyacentes y sugiere la necesidad de futuras investigaciones para comprender mejor esta discrepancia.

En relación con las displasias epiteliales orales, el trabajo de Boza (57) señala su elevado potencial de transformación maligna, lo que resalta la importancia de su detección temprana y manejo adecuado. Aunque no encontramos estudios en la literatura que asocien directamente los virus VPH y VEB con estas displasias, nuestros resultados ofrecen un aporte novedoso al demostrar una relación entre estos virus y todas las displasias analizadas. Entre estas, cinco displasias mostraron una positividad notable para el virus de Epstein Barr, y en un caso también se detectó la presencia del virus del papiloma humano. Además, en concordancia con la clasificación de la OMS, nuestras observaciones revelaron tres casos de displasia epitelial severa, uno de moderada y otra de grado leve.

En conjunto, este análisis ampliado y enriquecido de la discusión refuerza la relevancia y el impacto de nuestros hallazgos, al tiempo que establece conexiones y contrastes con la literatura existente.

Conclusiones

el cáncer de cabeza y cuello, particularmente el cáncer de cavidad oral, representa un porcentaje significativo de las neoplasias del organismo, con alta mortalidad a los 5 años. La detección temprana es crucial, especialmente dado el aumento en la prevalencia en personas menores de 40 años. Los factores etiológicos incluyen el consumo de tabaco y alcohol, factores dietéticos, exposición ambiental, infecciones virales oncogénicas y variables genéticas. El virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB) juegan un papel fundamental en la carcinogénesis oral, asociándose con una proporción significativa de casos. Las teorías carcinogénicas incluyen modelos de evolución clonal y de

células madre cancerígenas. El proceso de carcinogénesis implica una serie de mutaciones genéticas y cambios celulares que se acumulan con el tiempo, impulsados tanto por factores intrínsecos como extrínsecos. Estos conocimientos son esenciales para entender y abordar la prevención y el tratamiento del cáncer oral.

La comprensión y detección temprana de los desórdenes potencialmente malignos en la mucosa oral son esenciales para prevenir el desarrollo del Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE). Estos desórdenes presentan alteraciones morfológicas y celulares que, si se dejan sin tratar, pueden evolucionar hacia una etapa maligna. La identificación de signos como eritroplasias y leucoplasias, así como la evaluación de la displasia epitelial, juegan un papel crucial en la prevención de la transformación maligna.

La importancia de las inspecciones regulares de la cavidad oral para detectar síntomas tempranos no puede ser subestimada, ya que el diagnóstico en etapas iniciales permite un tratamiento menos invasivo y mejora el pronóstico. Los síndromes paraneoplásicos, aunque no directamente relacionados con el carcinoma, pueden ser señales de alerta que deben ser consideradas.

Los avances en técnicas diagnósticas, como las pruebas de tinción y la imagenología, brindan herramientas efectivas para el diagnóstico y seguimiento. La estadificación TNM proporciona una guía útil para la evaluación y planificación del tratamiento. Sin embargo, es esencial recordar que la metaplasia y la displasia epitelial son etapas cruciales en el camino hacia el carcinoma, destacando la importancia de la vigilancia y la atención médica adecuada.

Bibliografías.

1. López López , Omaña Cepeda , Jané Salas E. Precáncer y cáncer bucal. *Med Clin*. 2015 Enero; 145(9): p. 404-408.
2. Shahi V, Agarwal P, Qayoom S, Kumar , Tewari S, Raghuvanshi S, et al. Incidence of HPV and EBV in oral cancer and their clinico-pathological correlation- a pilot study of 108 cases. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2021 Enero; 11(2): p. 180-184.
3. Krüger M, Pabst AM, Walter C, Sagheb K, Günther C, Blatt S, et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: A retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014 Octubre; 42(7): p. 1506-1514.
4. Kunsong H, Guoying , Bowei M, Shu C, Yi L, Tianfang W, et al. Importance of human papillomavirus infection in squamous cell carcinomas of the tongue in Guangdong Province, China. *J Int Med Res*. 2020 Enero; 48(1): p. 1-13.
5. Makoto K, Sayaka , Koh-ichi , Yasuo , Gen , Daisuke , et al. Determination of the origin of oral squamous cell carcinoma by microarray analysis: Squamous epithelium or minor salivary gland? *Int J Cancer*. 2018 Noviembre; 143(10): p. 2551-2560.
6. Globocan. lip, oral cavity; number of new cases in 2020 [Internet]. 2020 [citado 2 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>
7. Farsalinos K. E-cigarettes: an aid in smoking cessation. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2018; 12: p. 1-20.
8. Frappier L. Epstein-Barr virus: Current questions and challenges. *Tumour Virus Research*. 2021 diciembre; 12.
9. Chaturvedi PC, Singh , Chien CY, Warnakulasuriya. Tobacco related oral cancer. *BMJ*. 2019 junio; 365.
10. Rumgay , Shield , Charvat , Ferrari , Sornpaisarn , Obot , et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2021 julio; 22(6).
11. Hankinson PM, Mohammed-Ali , Smith , Khurram A. Malignant transformation in a cohort of patients with oral epithelial dysplasia. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2021 febrero; 59(9).
12. 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 julio; 29(5).
13. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2008; 37(3).

14. Shetty SR, Babu , Kumari , Shetty , Hegde , Karikal. Status of trace elements in saliva of oral precancer and oral cancer patients. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015; 11(1).
15. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(3).
16. GHENO N, MARTINS T , MUNERATO C, HUGO FN, SANT'ANA FILHO , WEISSHEIMER , et al. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. *Brazilian oral research*. 2015; 29.
17. Chiang CTC, Lian IB, Su CC, Tsai KY, Lin YP, Chang TK. Spatiotemporal Trends in Oral Cancer Mortality and Potential Risks Associated with Heavy Metal Content in Taiwan Soil. *International journal of environmental research and public health*. 2010; 7(11).
18. Kingsley , O'Malley , Ditmyer , Chino. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC salud pública*. 2008; 8(1).
19. Miguel Cruz A, Niño Peña , Batista Marrero , Miguel-Soca PE. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Revista Cubana de Estomatología*. 2016; 53(3).
20. Khajuria , Metgud. Role of bacteria in oral carcinogenesis. *Indian journal of dentistry*. 2015; 6(1).
21. Bzhalava , Eklund , Dillner. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*. 2015; 476.
22. Magalhães GM, Vieira C, Campos Garcia , Ribeiro De Carvalho-Leite dL, Martins Guedes C, Grossi Araújo M. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021 Enero; 96(1): p. 1-16.
23. Kumar , Rai K, Das , Das R, Kumar RS, Sarma , et al. Alcohol and Tobacco Increases Risk of High Risk HPV Infection in Head and Neck Cancer Patients: Study from North-East Region of India. *PloS one*. 2015; 10(10).
24. Qureishi A, Mawby T, Fraser L, Shah KA, Møller H, Winter S. Current and future techniques for human papilloma virus (HPV) testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorrinolaringol*. 2017 Julio; 274(7): p. 2675-2683.
25. Gupta , Ghabreau L, Al-Thawadi H, yasmeeen Á, Vranic. Co-incidence of Human Papillomaviruses and Epstein–Barr Virus Is Associated With High to Intermediate Tumor Grade in Human Head and Neck Cancer in Syria. *Oncol delantero*. 2020 Agosto; 10.
26. Münz C. Virus de Epstein Barr volumen 2: one herpes virus: many diseases Münz C, editor. Zürich: Springer; 2015.
27. Villanueva Sánchez FG. Análisis histopatológico e inmunohistoquímico de carcinomas de células escamosas de la cavidad bucal en dos grupos diferentes de edad (tesis doctoral). Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016. Recuperado a partir de: <http://132.248.9.195/ptd2016/octubre/0751513/Index.html> (106)

28. de Sanjose , Serrano , Tous , Alejo , Lloveras , Quiros , et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI cancer spectrum*. 2018; 2(4). (27)
29. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019; 14: p. 29-53. (107)
30. Guidry JT, Birdwell CE, Scott RS. Epstein–Barr virus in the pathogenesis of oral cancers. *Enfermedades orales*. 2018; 24(4).
31. Strycharz-Dudziak M, Kiełczykowska M, Drop B, Świątek L, Kliszczewska , Musik. Total Antioxidant Status (TAS), Superoxide Dismutase (SOD), and Glutathione Peroxidase (GPx) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV Infection. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Julio;: p. 15.
32. Alcalá Pérez D, Barrera Pérez M, Catañeda Yépiz R, Cabrera Pérez AL. Células madre cancerígenas: conceptos actuales. *Revista del Centro Dermatológico Pascua*. 2015 Mayo; 24(2).
33. Arvelo , Cotte , Sojo. Células madre y cáncer. *Investigación Clínica*. 2014 junio; 55(4): p. 371-391.
34. Martín de Civetta T, Civetta. Carcinogénesis. *Salud Publica Mex*. 2011; 53(5).
35. López-Martínez M, Anzola M, Cuevas N, Aguirre JM, Martínez de Pancorbo. Aplicaciones clínicas del diagnóstico de las alteraciones de p53 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (p53 en el CECC). *Medicina oral*. 2002; 7(2).
36. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Biología del genoma*. 2014; 15(6).
37. Icard , Shulman , Farhat , Steyaert JM, Alifano , Lincet. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells? *Drug Resistance Updates*. 2018; 38.
38. Vander Heiden G, DeBerardinis J. Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*. 2017; 168(4).
39. Cairns RA. Drivers of the Warburg Phenotype. *The Cancer Journal*. 2015; 21(2).
40. DANG CV. A Time for MYC: Metabolism and Therapy. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*. 2016; 81.
41. Matoba , Kang JG, Patino WD, Wragg , Boehm , GavriloVA. p53 Regulates Mitochondrial Respiration. *SCIENCE*. 2006; 312(5780).
42. Whittaker SR, Mallinger , Workman P, Clarke A. Inhibitors of cyclin-dependent kinases as cancer therapeutics. *Pharmacology & therapeutics*. 2017; 173.
43. Kaplon , van Dam L, Peeper. Two-way communication between the metabolic and cell cycle machineries: the molecular basis. *Cell Cycle*. 2015; 14(13).
44. Kalucka , Missiaen , Georgiadou , Schoors , Lange , De Bock. Metabolic control of the cell cycle. *Cell cycle*. 2015; 14(21).

45. Icard , Fournel L, Wu , Alifano , Lincet H. Interconnection between Metabolism and Cell Cycle in Cancer. Trends in biochemical sciences. 2019; 44(6).
46. Bell DW. National Human Genome Research Institute. [Online].; 2023 [cited 2023 julio 02. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Tumor-Suppressor-Gene>.
47. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA. 2005; 21(6).
48. Agarwal , Mathur , Srivastava , Ralhan. MDM2/p53 co-expression in oral premalignant and malignant lesions: potential prognostic implications. Oral Oncology. 1999; 35.
49. GeneCards The Human Gene Database. [Online].; 2023 [cited 2023 julio 02. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TP73&keywords=p73>.
50. Ozaki , Nakagawara. p53: The Attractive Tumor Suppressor in the Cancer Research Field. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2010; 2011.
51. Melo A , Artigas A G, Muñoz N , Brebi M , Hoffstetter G , Roa S C. Perfil de Metilación de Genes Supresores de Tumores APAF1, ASSP1, p73 y FHIT en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil. Int. J. Morphol. 2013; 31(3).
52. National Library of Medicine. [Online].; 2023 [cited 2023 julio 02. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7161#summary>.
53. Devita , V. T., Lawrence , T. S., & Rosenberg , S. A. (2017). Cáncer Principios y práctica de oncología (Décima ed.). Venezuela: AMOLCA, Actualidades Médicas.
54. Hanahan D, Weinberg A. The Hallmarks of Cancer. cell. 2000 enero 7; 100(1): p. 57-70.
55. Hanahan D, Weinberg A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5): p. 646-674.
56. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. Cancer Discovery. 2022; 12(1): p. 31-46.
57. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas diagnosticado precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura. ODOVTOS-International Journal of Dental Sciences. 2017; 19(1).
58. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan V, González-Moles , Kerr R. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Diseases. 2021; 27.
59. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018; 125(6).
60. Speight PM, Khurram A, Kujan. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018; 125(6).

61. Slama LB. Patologías médicas potencialmente malignas de la mucosa oral. EMC-Tratado de Medicina. 2021; 25(4).
62. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. Irish Journal of Medical Science. 2018; 187(1).
63. Gorsky , Epstein JB, Oakley , Le D, Hay , Stevenson-Moore. Carcinoma of the tongue: A case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology. 2004; 98(5).
64. DeLong L, Burkhart. Patología oral y general en odontología. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
65. Mungarro-Cornejo GA, Muñiz-Trevizo KE, García-Calderón AG, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo, A, Cuevas-González JC, et al. El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de la literatura. Ciencia en la frontera. 2016; 19(1).
66. Mendez-Mathey VE. Carcinoma epidermoide de lengua. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. 2019; 12(1).
67. Boyle JO, Strong EW. Oral cavity cancer. In: Shah JP. Cancer of the head and neck. BC Decker editores. 2001. Hamilton. 100-126
68. JF GH. Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral. En Anales de Otorrinolaringología Mexicana. 2018; 62(3).
69. Anselmi de Garriga AL, Garriga García. Factores de Riesgo, Pesquisa y Diagnóstico Precoz en el Cáncer de la Cavidad Bucal. Revisión de la literatura. Acta odontol. venez. 2002; 40(1).
70. López-Segura L. Auto historia de mi cáncer oral y de cuello. Revista Científica Odontológica. 2015; 11(2).
71. Araya C. Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. Revista médica clínica las condes. 2018; 29(4).
72. López JP, Seoane LJM. Cáncer oral para dentistas. 1ra Ed. España (Santiago de Compostela): Fundación Dental Española;2019.
73. Poh CF, Ng S, Berean W, Williams M, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and Histopathologic Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions. Journal of the Canadian Dental Association. 2008; 74(3).
74. Alaejos Algarra C, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Valoración de los métodos de tinción con azul de toluidina y lugol en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. Avances en Odontoestomatología. 1996; 12(7).
75. Nitya K, Amberkar S, Nadar BG. Vital Staining-Pivotal Role in the Field of Pathology. Annals of Cytology and Pathology. 2020; 5(1).

76. Lejoy , Arpita , Krishna , Venkatesh. Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection of Potentially Malignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa. *Ethiopian journal of health sciences*. 2016; 26(3).
77. Riaz , Shreedhar , Kamboj , Natarajan. Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. *Springerplus*. 2013; 2(1).
78. Mittal N, Palaskar , Shankari. Rose Bengal staining-diagnostic aid for potentially malignant and malignant disorders: a pilot study. *Indian Journal of Dental Research*. 2012; 23(5).
79. Jané Salas E, Jané Pallí E, Estrugo Devesa A, Roselló Llabrés X, López-López J. El diagnóstico del cáncer oral en el paciente geriátrico. *Avances en Odontoestomatología*. 2015; 31(3).
80. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML. Cáncer oral: genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. revisión de la literatura. *Avances en odontoestomatología*. 2015; 31(4).
81. Jain N, Nagarajappa AK, Bhasin , Pandya , Tripathi. Role of Chemiluminescence examination as non-invasive diagnostic tool in early detection of Leukoplakia. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2018; 8(3).
82. De Guevara H. Imágenes en oncología: generalidades y aplicaciones. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013; 24(4).
83. Pałasz P, Adamski , Górska-Chrząstek , Starzyńska , Studniarek. Contemporary diagnostic imaging of oral squamous cell carcinoma—a review of literature. *Polish Journal of Radiology*. 2017; 82.
84. Huang H, O’Sullivan. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer. *Current treatment options in oncology*. 2017; 18(7).
85. Lydiatt WM, Patel G, O’Sullivan , Brandwein S, Ridge A, Migliacci JC. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017; 67(2).
86. Shah JP, Patel SG, Singh B, Wong J. JATIN SHAH’S HEAD AND NECK SURGERY AND ONCOLOGY. 5th ed.: ELSEVIER; 2020.
87. Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surgical Oncology Clinics*. 2015; 24(3).
88. Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia—switching cell types. *Current opinion in genetics & development*. 2001; 11(5).
89. Slack JMW. Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007; 8(5).
90. Giroux , Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia–cancer sequence. *Nature Reviews Cancer*. 2017; 17(10).
91. Kumar , Abbas K, Aster C. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. 9th ed. BARCELONA: Elsevier Health Sciences Spain - T; 2015.

92. Hankinson PM, Mohammed-Ali , Smith AT, Khurram SA. Malignant transformation in a cohort of patients with oral epithelial dysplasia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 Marzo .
93. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(3): p. 127-133.
94. Bergmeier LA. *Oral Mucosa in Health and Disease* London, UK: Springer; 2018.
95. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018; 125(6).
96. FRONIE A, BUNGET , AFREM , PREOȚESCU L, PUȘCU DC. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinical and pathological aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2013; 54(2).
97. Mikel Tostado J, Deprez CC. Carcinoma epidermoide de la lengua: presentación de un caso. *Revista de la Asociación Dental Mexicana*. 2017; 74(2).
98. Vargas-Soto , Molina-Frechero , Castañeda-Castaneira , Bologna-Molina , Carreón-Burciaga G, González-González. Carcinomas de cabeza y cuello, experiencia de un Centro Oncológico del Estado de Durango, México. *Revista de la Asociación Dental Mexicana*. 2016; 73(4).
99. Schiff BA. Carcinoma epidermoide bucal. *Manual MSD*. [Internet]. 2019. [Citado el 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-otorrinolaringol%C3%B3gicos/tumores-de-la-cabeza-y-el-cuello/carcinoma-epidermoide-bucal>
100. Gallegos Hernández JF, Abrego Vázquez A. Factores pronóstico en cáncer de la cavidad oral. *Journal of cancerology*. 2017; 4.
101. Torres-Morales , Rodríguez-Martín O, Rodríguez-Rodríguez , Viera-Morales KB, Díaz-Hernández MdJ, Marichal-Martínez A. Factores pronósticos del carcinoma epidermoide bucal. *MediCiego*. 2019; 26(2).
102. García San Juan M, Salas Rodríguez S, Gil Milá JM. Algunas consideraciones sobre etiología y fisiopatogenia del carcinoma epidermoide bucal. *Medisur*. 2018; 16(1).
103. Mattes B, Goodsaid. Regulatory landscapes for biomarkers and diagnostic tests: Qualification, approval, and role in clinical practice. *Experimental Biology and Medicine*. 2018; 243(3).
104. Strimbu , Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2010; 5(6).
105. Lin Y, Qian , Shen , Chen F, Chen J, Shen B. Computer-aided biomarker discovery for precision medicine: data resources, models and applications. *Briefings in Bioinformatics*. 2019; 20(3).

106. V SSA. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Revista Facultad Nacional de Salud Pública. 2012; 30(1).
107. Evia JRB. Laboratorio clínico y oncología: De los aspectos básicos del cáncer a los tumores más frecuentes y la utilidad de los marcadores tumorales como métodos diagnósticos. Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio. 2013; 60(3).
108. Bios SB. (2016). Recuperado el 09 de julio de 2023, de <https://www.biosb.com/products/immunohistochemistry-products/antibodies/h/>
109. Cuevas GJ, MAYA GI, Villanueva s FG, Gaitán C LA, Leyva H ER. Estandarización en la observación y clasificación de lesiones epiteliales premalignas y malignas. Int. J. Morphol. 2011; 29(3): p. 706-710.
110. Bhargava , Saigal , Chalishazar M. Histopathological grading systems in oral squamous cell carcinoma: A review. J Int Oral Health. 2010; 2(4).
111. Corbalán Vélez R, Ruiz Maciá JA, Brufau C, López Lozano JM, Martínez Barba E, Martínez Escribano J, et al. Las células tipo epidermodisplasia verruciforme como marcador histológico de inmunodepresión: revisión de 229 carcinomas espinocelulares. Actas Dermosifiliog. 2008 Mayo; 99(4): p. 269-274.
112. Mateos-Lindemann L, Pérez Castro S, Rodríguez Iglesias M, Pérez García T. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2017 Noviembre; 35(9): p. 593-602.
113. Martín Dávila P, Fortún Abete J. Infecciones causadas por citomegalovirus. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2010 Junio; 10(58): p. 3977-3989.
114. Guidry T, Birdwell CE, Scott S. Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Oral Cancers. Oral Dis. 2018 Mayo; 24(4): p. 497-508.
115. Perdomo-Lara , Buenahora R, Álvarez , González-Martínez , Rebolledo , Ancisar Aristizabal. Human papilloma virus genotypes in dysplasia and epithelial hyperplasia of oral cavity using the luminex xmap technology. A multicenter study. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 2020; 25(1).
116. Kokko L, Hurme , Maula SM, Alanen , Grénman , Kinnunen , et al. Significance of site-specific prognosis of cancer stem cell marker CD44 in head and neck squamous-cell carcinoma. Oral oncology. 2011; 47(6).
117. Bolonia Molina R, Damián Matsumura P, Molina Frechero N. Un método fácil de conteo celular para inmunohistoquímica que no utiliza un programa de análisis de imágenes. Histopatología. 2011; 59(4): p. 801-803.
118. Zhao Z, Yin Y, Zhang J, Qi J, Zhang D, Ma Y, et al. Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma: case series from a single institution emphasizing morphology, immunohistochemistry and follow-up. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015; 8(11): p. 18814.