



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BIOMARCADORES DE LA TRANSICIÓN EPITELIO  
MESENQUIMAL EN EL CARCINOMA ORAL DE  
CÉLULAS ESCAMOSAS. REVISIÓN DE LA  
LITERATURA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

SUSANA VANESSA ALVAREZ MARTINEZ

TUTORA: Mtra. DIANA IVETTE RIVERA REZA

*Firma de la tutora*  
Vo. Bo.  
*Firma*

MÉXICO, Cd. Mx.

2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Asesor externo:

Dr. ÍÑIGO GAITÁN SALVATELLA

A mi mamá: Mamá, gracias por todo lo que me has dado, por impulsarme a lograr mis metas y sueños, por ti soy quien soy, gracias por siempre apoyarme, confiar en mí y sacarme adelante, por poner todo ese esfuerzo y nunca desistir. Este logro te lo dedico a ti mamá, que sin tu apoyo incondicional y darme todos esos ánimos y amor jamás estaría pasando esto, te amo mamá.

A mi novio: Juli, gracias por estar a mi lado en este proceso tan largo de toda mi carrera, por apoyarme y cuidar siempre de mi, por levantarte temprano todas esas veces que me llevabas a la periferica, por animarme cuando algo no salía bien, por ser mi equipo incondicional, te amo mi amor.

A mi Papá: Papá, gracias por apoyarme en mi carrera y siempre apoyar mis sueños, te amo.

A mi abuelito: Abuelito gracias por cuidarme siempre y darme todo ese amor, gracias por ser mi paciente de toda la carrera y confiar en mí, te amo.

A mis amigos: Mich, gracias por ser mi compañera y mejor amiga de la carrera, por enseñame tantas cosas y seguir adelante en la carrera y en la vida, siempre juntas avanzando, te amo. Kari y Jair, gracias por ser mis amigos desde el primer día en la facultad, por todas esas veces que reímos juntos y nos apoyamos para ser los odontólogos que soñamos, los quiero amigos. Karen mi mejor amiga desde CCH, gracias por estar a

mi lado, por animarme todas esas veces, por nunca dejarme sola y alegrarte por mis logros, te amo.

A mis tutores: Gracias a la Mtra. Diana Ivette Rivera Reza y al Dr. Íñigo Gaitán Salvatella por guiarme y asesorarme en este último proyecto de la carrera tan importante.

A mi universidad: Agradezco a mi universidad por darme la oportunidad de estudiar en sus instalaciones, por darme esos amigos tan importantes en mi vida, una educación excepcional y una universidad tan hermosa.

## Índice

<b>1.Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Carcinoma oral de células escamosas .....</b>	<b>7</b>
Definición.....	7
Etiología .....	8
Epidemiología .....	13
Características clínicas .....	15
Características histopatológicas.....	19
Clasificación TNM.....	23
Tratamiento .....	25
<b>3.-Transición epitelio mesenquimal.....</b>	<b>28</b>
<b>4. Biomarcadores de la transición epitelio mesenquimal .....</b>	<b>32</b>
E-Cadherina.....	34
N-cadherina .....	36
β-catenina .....	37
CK19 .....	38
CK17 .....	39
CK13 .....	42
Vimentina.....	44
Np63 .....	45
<b>5.Conclusiones .....</b>	<b>48</b>
<b>6. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>49</b>

# 1.Introducción

El COCE es una neoplasia maligna multifactorial, teniendo un alto índice de mortalidad. Se da con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, desarrollándose mayormente en lengua. Puede tomar diferentes formas, tamaños y colores. Histológicamente son células escamosas que se forman en el epitelio. Cuando las células son observadas histológicamente se pueden clasificar en VI grados de diferenciación, ayudándonos a tener un mejor diagnóstico. Existen cuatro tipos de variantes dentro del COCE. Para poder dar un buen tratamiento se encuentra la Clasificación TNM, que nos ayudará a clasificar el tamaño del tumor, el número de ganglio afectados y bien saber si hay o no metástasis. Si bien sabemos el COCE puede pasar desapercibido y detectarlo solo cuando ya se encuentra una metástasis, por eso el odontólogo debe de realizar una buena inspección a la hora de consulta. El tratamiento para el COCE puede ser invasivo o no invasivo, esto depende de que tamaño tenga la lesión y que tanto tejido este afectando.

Dentro del COCE podemos encontrar la TEM en este proceso las células se vuelven potencialmente malignas haciendo que pierdan su adhesión y forma, causando metástasis y haciendo al COCE potencialmente maligno. Se han estudiado diferentes tipos de biomarcadores, para la detección, pero se ha podido observar que no todos son específicos del COCE, uno de los principales biomarcadores que nos ayuda a detectar es la E-cadherina, estando presente en la mayoría de los carcinomas, también se frecuente en este tipo de carcinomas la N-Cadherina, la  $\beta$ -catenina, las citoqueratinas como la CK 19, 17 y 13, también la vimentina y el Np63.

## 2. Carcinoma oral de células escamosas

### **Definición**

El COCE es una neoplasia maligna que surge del epitelio escamoso estratificado de la mucosa bucal (1). Esta neoplasia posee una alta mortalidad y un alto índice de aparición en la región de cabeza y cuello (2). Su pronóstico es poco favorable y depende del estadio del COCE, donde la tasa de supervivencia en pacientes con tumores avanzados es de aproximadamente cinco años (2). La incidencia de COCE aumenta entre la sexta, séptima y octava década de la vida (2).

## **Etiología**

El COCE se considera una enfermedad multifactorial, teniendo como principales factores de riesgo el tabaco, consumo de alcohol, el consumo de la nuez de betel y se ha estudiado que tener mala higiene bucal puede llegar a hacer parte de la etiología (3). El COCE se puede desarrollar en personas con enfermedades autoinmunes, como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en pacientes que han recibido transplantes de órganos (3). Existen otros factores menos reconocidos como la candidiasis, la enfermedad periodontal, o factores geográficos (4) (5). La exposición continua que se tiene con estos factores puede aumentar la probabilidad de aparición de una mutación genética, pudiendo llegar a carcinogénesis y metástasis (6) (Tabla 1).

### *Tabaco*

El consumo de tabaco, en sus diversas formas, representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo de COCE. El tabaco es una sustancia compleja compuesta por más de 7.000 sustancias químicas, de las cuales 69 se han identificado como carcinógenos directos, capaces de provocar mutaciones genéticas que derivan en la formación de tumores (7). Entre estas sustancias nocivas destacan:

- Alquitrán: Una mezcla de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) que dañan el ADN y promueven la proliferación de células cancerosas (8).
- Nitrosaminas: Compuestos que se forman durante la combustión del tabaco y que son altamente cancerígenos (9).
- Formaldehído: Una sustancia tóxica que daña el material genético y puede provocar cáncer (9).
- Monóxido de carbono: Un gas que reduce la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, lo que afecta negativamente a la salud celular (9).

Diversos estudios han demostrado una clara asociación entre el consumo de tabaco y un mayor riesgo de desarrollar COCE. Se ha

observado que fumar cigarrillos, puros o pipa aumenta significativamente las probabilidades de padecer esta enfermedad, especialmente en comparación con el consumo de tabaco sin humo (10).

La relación entre el tabaco y el COCE se ve influenciada por diversos factores, entre los que destacan:

- Duración del consumo: El riesgo de COCE aumenta con la cantidad de tiempo que la persona lleva fumando (10).
- Tipo de tabaco: Fumar puros o pipa se asocia a un mayor riesgo de COCE que fumar cigarrillos tradicionales (10).
- Forma de consumo: El consumo de tabaco sin humo, como masticarlo, también incrementa el riesgo de desarrollar COCE (10).
- Hábitos culturales: En algunas culturas, como en la India o Sudamérica, se practica el "fumar a la inversa", lo que genera un aumento significativo en la incidencia de COCE, localizándose principalmente en el paladar duro (10).

El tabaco ejerce su efecto nocivo sobre la mucosa oral y promueve el desarrollo de COCE a través de diversos mecanismos, entre los que se encuentran:

- Daño en el ADN: Las sustancias químicas presentes en el tabaco dañan el ADN de las células de la mucosa oral, lo que puede conducir a mutaciones que desencadenan el crecimiento descontrolado de células cancerosas (7).
- Supresión del sistema inmunológico: El tabaco debilita el sistema inmunológico, lo que dificulta la capacidad del organismo para combatir las células cancerosas (11).
- Inflamación crónica: El consumo de tabaco genera una inflamación crónica en la mucosa oral, creando un ambiente favorable para el desarrollo de cáncer (10).

### *Alcohol*

Actualmente no se ha demostrado que el alcohol por sí solo influya en el desarrollo de cáncer oral, sin embargo, el consumo combinado de tabaco y alcohol hace que el epitelio oral sea más permeable, que el tabaco se disuelva y como consecuencia de esto facilite la penetración del tabaco aumentando el riesgo de manera proporcional al tiempo y la cantidad del consumo de ambos, teniendo una mayor incidencia en cavidad bucal (7, 10, 12). Como componentes químicos dentro de las bebidas alcohólicas se encuentran el etanol y el acetaldehído, el conjunto de estos dos tienen como consecuencia una hipometilación en el ADN lo cual favorece a la aparición de tumorigenesis y la progresión rápida de la enfermedad (6).

### *Nuez de betel*

La nuez de betel está compuesta por arecaina y arecolina, las cuales son dos sustancias relacionadas con el riesgo para el desarrollo de COCE ya que generan daño en el ADN de manera similar a la nicotina (7). La masticación de la nuez de betel en regiones del sudeste asiático está asociada con lesiones malignas o premalignas (7). El sitio oral más afectado es la mucosa bucal en un 50% de los casos (13).

### *Higiene*

Diversos estudios han establecido una clara asociación entre el desarrollo de COCE y la presencia de factores de riesgo relacionados con la mala higiene bucal, como una alimentación deficiente, visitas poco frecuentes al dentista, la ausencia de piezas dentales o una higiene bucal inadecuada (7). La mala higiene bucal genera un desequilibrio en la microbiota oral, promoviendo el crecimiento de bacterias patógenas como *Porphyomonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*. Estas bacterias, a su vez, desencadenan una inflamación

crónica conocida como periodontitis, la cual se ha identificado como un factor que puede influir en el desarrollo del COCE (6,7).

Los mecanismos por los cuales la periodontitis contribuye al desarrollo de COCE aún no se comprenden completamente. Sin embargo, se ha propuesto que la inflamación crónica y la liberación de citocinas proinflamatorias generadas por las bacterias periodontales pueden generar daño en el ADN y promover la proliferación de células cancerosas (7).

### *Inmunosupresión*

Diversos estudios han establecido una clara asociación entre el desarrollo de COCE y la presencia de factores de riesgo relacionados con la inmunosupresión, como la infección por virus como el virus del papiloma humano (VPH), el herpes, el adenovirus y el virus de la hepatitis C, así como la presencia de VIH y los trasplantes de órganos.

La presencia de virus como el VPH, el herpes, el adenovirus y el virus de la hepatitis C en pacientes con COCE ha sido ampliamente documentada. Se ha demostrado que estos virus contribuyen, en un alto índice, al desarrollo de la enfermedad, siendo el VPH y el herpes los más frecuentemente asociados (14). El mecanismo por el cual estos virus aumentan el riesgo de COCE se relaciona con su capacidad para suprimir el sistema inmunológico. Al debilitar las defensas del organismo, estos virus permiten que las células cancerosas proliferen sin ser controladas de manera efectiva.

Los pacientes con VIH presentan una inmunosupresión sistémica debido al virus en sí mismo, lo que los hace más susceptibles a desarrollar COCE. Además, los tratamientos antirretrovirales utilizados para controlar el VIH pueden tener efectos secundarios que debilitan aún más el sistema inmunológico, aumentando aún más el riesgo de padecer esta enfermedad.

Por otro lado, los pacientes que han recibido un trasplante de órganos también se encuentran en un estado de inmunosupresión inducida por los medicamentos inmunosupresores que se administran para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Esta inmunosupresión los hace más vulnerables a infecciones y al desarrollo de cáncer, incluyendo el COCE (14).

Un estudio realizado en pacientes estadounidenses con VIH y trasplantes de órganos encontró una mayor incidencia de COCE en la lengua que en otras partes de la cabeza y el cuello (13). Esta localización específica podría estar relacionada con la mayor exposición de la lengua a agentes infecciosos y carcinógenos presentes en la cavidad oral.

**Tabla 1. Factores de riesgo y el número de personas que afectan a nivel mundial**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Pacientes afectados</b>
<b>Tabaco</b>	Mueren 8 millones de personas al año en todo el mundo (15).
<b>Alcohol</b>	En Italia, el 80% de los casos de COCE están relacionados con la ingesta excesiva de alcohol y tabaco (16).
<b>Nuez de betel</b>	Un total de 390.000 personas en el mundo sufren de COCE debido al consumo de nuez de betel (17).
<b>Higiene</b>	Una mala higiene bucal es responsable de la muerte de 177.757 personas al año (18).
<b>Inmunosupresión</b>	Mueren 225.900 personas en el mundo debido a la inmunosupresión (19).

Se muestra una estimación del número de personas afectadas dependiendo de cada uno de los factores de riesgo. Las cifras de pacientes afectados son estimaciones basadas en datos de diferentes fuentes.

## **Epidemiología**

### *Distribución global*

El COCE es el carcinoma más frecuente a nivel mundial, representando aproximadamente el 30% de todos los cánceres de la cavidad oral (1). La incidencia del COCE varía considerablemente entre diferentes regiones del mundo, con las tasas más altas observadas en el sudeste asiático y Europa oriental (20). En América Latina, la incidencia del COCE también es alta, con tasas que van desde 4.5 a 13.5 casos por 100.000 habitantes por año (21).

### *Patrones demográficos*

El desarrollo del COCE también depende de la edad, aumentando significativamente el riesgo de padecerla a partir de los 40 años (1). Los hombres tienen un mayor riesgo de padecer COCE que las mujeres, con una proporción hombre-mujer que varía entre 1.5:1 y 2:1 (21).

### *Latinoamérica*

En Latinoamérica, la información epidemiológica sobre el COCE es aún limitada y fragmentada (21). Sin embargo, los estudios disponibles sugieren que la incidencia del COCE está aumentando en la región, particularmente entre las mujeres (21).

## *México*

La incidencia del COCE en México varía considerablemente entre diferentes regiones, con las tasas más altas observadas en el norte del país (21, 22). Los patrones demográficos del COCE en México son similares a los observados a nivel mundial, con una mayor incidencia en hombres y personas que superan los 40 años, sin embargo, se ha identificado una tendencia de presentación en pacientes menores de 40 años y en mujeres (22).

## Características clínicas

Una de las principales problemáticas relacionadas con la mortalidad del COCE es la dificultad del diagnóstico temprano en los pacientes, dado que, la mayoría de los casos, la detección de la enfermedad se da en un estadio avanzado (1).

### *Localización*

El COCE puede afectar cualquier área de la cavidad oral; sin embargo, los sitios más comúnmente afectados son:

- Lengua
  - Bordes laterales de la lengua: Esta región representa el sitio más frecuente de aparición de COCE, con una incidencia de alrededor del 40% de los casos (1).
  - Superficie ventral de la lengua: La superficie ventral de la lengua es el segundo sitio más común de afectación, con una incidencia de aproximadamente el 20% de los casos (1).
- Paladar
  - Tanto el paladar duro como el blando son sitios comunes de COCE, con una incidencia de alrededor del 15% de los casos (1).
- Mucosa yugal
  - La mucosa yugal, que recubre las mejillas internas, es otro sitio frecuente de COCE, con una incidencia de aproximadamente el 10% de los casos (1).
- Piso de boca
  - El piso de boca, ubicado debajo de la lengua, es un sitio menos común de COCE, con una incidencia de alrededor del 5% de los casos (1).
- Encía
  - La encía puede verse afectada por COCE, aunque es un sitio poco frecuente, con una incidencia de menos del 5% de los casos (1).
- Mucosa labial

- La mucosa labial, que recubre los labios, también puede ser afectada por COCE, aunque es un sitio muy poco frecuente, con una incidencia de menos del 5% de los casos (1).

### *Signos y síntomas*

Las manifestaciones clínicas del COCE varían dependiendo del sitio de afectación y la etapa de la enfermedad. Sin embargo, algunos de los signos y síntomas más comunes incluyen:

- Úlceras
  - Las úlceras son heridas abiertas que no cicatrizan en dos semanas o más. En el COCE suelen ser asintomáticas, sangran con facilidad y pueden tener un aspecto irregular (20).
- Máculas blancas o rojas
  - Las lesiones blancas, conocidas como leucoplasias, o rojas, conocidas como eritropiasias, son lesiones precancerosas que pueden progresar a COCE (20). De manera general, las leucoplasias suelen tener una textura rugosa y verrucosa, mientras que las eritropiasias son planas o ligeramente elevadas.
- Dolor
  - El dolor es un síntoma común del COCE y puede variar desde una leve molestia hasta un dolor intenso. El dolor puede irradiarse a otras partes de la cara o el cuello (20).
- Dificultad para hablar o tragar:
  - En etapas avanzadas, el COCE puede causar dificultad para hablar o tragar debido al crecimiento del tumor (6). La fonación se ve afectada por la rigidez e irregularidades en la lengua y el paladar, mientras que la deglución se dificulta por el crecimiento tumoral que obstruye el paso de los alimentos.
- Pérdida de dientes
  - El COCE puede invadir los huesos de la mandíbula, lo que puede llevar a la pérdida dental (6). La destrucción del hueso alveolar y la

reabsorción ósea generada por el tumor ocasionan la movilidad y posterior caída de los dientes.

- Ganglios linfáticos inflamados
  - En etapas avanzadas, el COCE puede diseminarse a los ganglios linfáticos del cuello, causando que se inflamen y generen dolor (6). El agrandamiento de los ganglios linfáticos es un indicio de la progresión de la enfermedad y la posible afectación de otros órganos.

### *Clasificación*

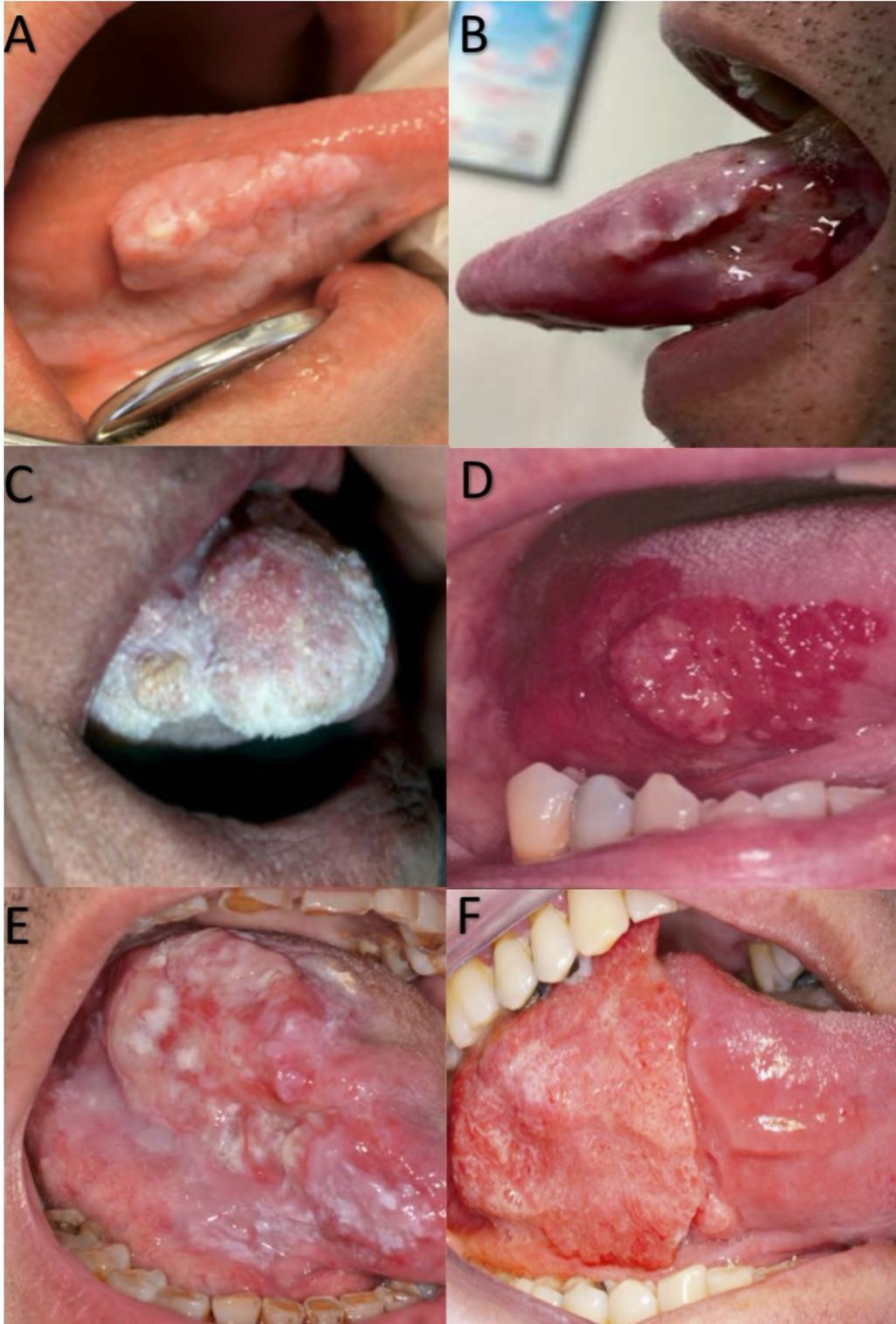
El COCE puede clasificarse de acuerdo con las características relacionadas con el tipo de crecimiento y color:

#### De acuerdo con el tipo de crecimiento

- Exofítico: Este tipo de COCE crece hacia afuera de la superficie de la mucosa oral, formando una masa o protuberancia. Las lesiones exofíticas pueden ser de color rojo, blanco o una combinación de ambos (10) (Figura 1A).
- Endofítico: Este tipo de COCE crece hacia adentro de la mucosa oral, infiltrando los tejidos subyacentes. Las lesiones endofíticas suelen ser planas o ulceradas y pueden ser de color rojo, blanco o una combinación de ambos (10) (Figura 1B).

#### De acuerdo con el color

- Leucoplásico: Este tipo de COCE se caracteriza por una lesión de color blanco, causada por la acumulación de queratina en la superficie de la mucosa oral (10) (Figura 1C).
- Eritroplásico: Este tipo de COCE se caracteriza por una lesión de color rojo, causada por la dilatación de los vasos sanguíneos en la mucosa oral (10) (Figura 1D).
- Eritroleucoplásico: Este tipo de COCE presenta una lesión con áreas de color rojo y blanco (10) (Figura 1E y 1F).



**Figura 1. Fotografías clínicas donde podemos observar las diferentes lesiones del COCE. A Lesión exofítica leucoplásica (23). B Lesión endofítica eritroleucoplásica (24). C Lesión exofítica leucoplásica (25). D Lesión exofítica eritroplásica (26). E Lesión endofítica eritroleucoplásica (27). F Lesión exofítica eritroleucoplásica (28).**

## **Características histopatológicas**

El COCE se origina a partir del epitelio escamoso que recubre la mucosa oral. Las células neoplásicas proliferan de manera descontrolada, formando estructuras invasivas que se infiltran en el tejido conjuntivo subyacente. Estas estructuras pueden adoptar diferentes formas, como nidos, cordones o islas, y se caracterizan por una pérdida de la cohesión intercelular y una alteración en la morfología nuclear (10).

La invasión tumoral es una característica distintiva del COCE. Las células neoplásicas se desprenden del epitelio superficial y migran hacia el tejido conjuntivo, donde destruyen las estructuras normales y se infiltran entre ellas. La invasión puede extenderse a diferentes profundidades, afectando músculo, hueso e incluso vasos sanguíneos y linfáticos (10). La profundidad de la invasión es un factor importante para determinar el pronóstico de la enfermedad, ya que una mayor invasión se asocia con un mayor riesgo de metástasis.

### *Características citológicas*

Las células neoplásicas del COCE presentan una serie de características citológicas que las distinguen de las células normales. Entre estas características se encuentran:

- **Pleomorfismo nuclear:** Las células neoplásicas presentan núcleos de tamaño y forma variable, a diferencia de las células normales que tienen núcleos uniformes (10).
- **Hipercromasia nuclear:** Los núcleos de las células neoplásicas se tiñen más intensamente con hematoxilina que los núcleos de las células normales (10).
- **Nucléolo prominente:** Las células neoplásicas suelen tener nucléolos más grandes y prominentes que las células normales (10).

- Mitosis atípica: Las células neoplásicas presentan divisiones celulares anormales, con figuras mitóticas irregulares y un número variable de cromosomas (10).

### *Grado de diferenciación*

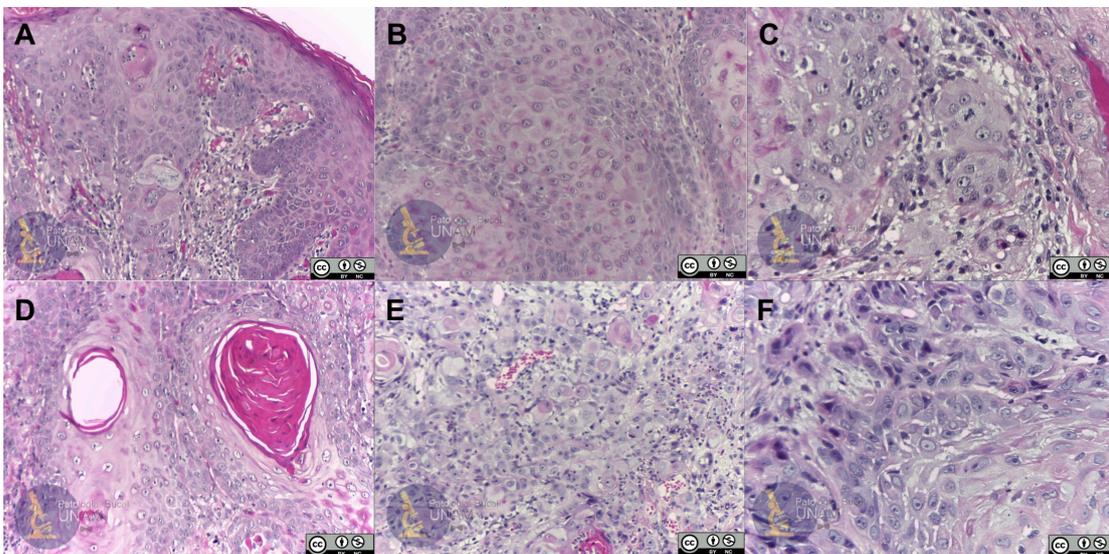
El grado de diferenciación del COCE se refiere al grado de similitud que presentan las células neoplásicas con las células normales del epitelio escamoso. Se utilizan diferentes sistemas de clasificación para evaluar el grado de diferenciación, uno de los más utilizados es la clasificación de Broders (29), que clasifica el COCE en cuatro grados:

- Grado I: Bien diferenciado: Las células neoplásicas presentan un alto grado de similitud con las células normales, con una estructura nuclear regular y una distribución uniforme de la queratina.
- Grado II: Moderadamente diferenciado: Las células neoplásicas presentan algunas alteraciones en la morfología nuclear y una distribución irregular de la queratina.
- Grado III: Poco diferenciado: Las células neoplásicas presentan alteraciones significativas en la morfología nuclear y una escasa o nula producción de queratina.
- Grado IV: Indiferenciado: Las células neoplásicas no presentan ninguna similitud con las células normales, con una morfología nuclear muy alterada y una ausencia total de queratina.

El grado de diferenciación es un factor pronóstico importante en el COCE. Los tumores bien diferenciados (grado I) tienen un mejor pronóstico que los tumores poco diferenciados o indiferenciados (grados III y IV), ya que son menos propensos a invadir los tejidos circundantes y metastatizar (30).

## *Inflamación y necrosis*

La invasión tumoral puede generar una respuesta inflamatoria en los tejidos circundantes. Esta respuesta inflamatoria se caracteriza por la infiltración de células del sistema inmunitario, como neutrófilos, linfocitos y macrófagos. En algunos casos, la necrosis tisular puede estar presente, lo que se observa como áreas de muerte celular con citoplasma eosinófilo y núcleos picnóticos o cariorréxicos (10).



**Figura 2. Fotomicrografías de un caso de COCE, teñidas con H&E.** A. Transición del epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con algunas alteraciones displásicas y el inicio del carcinoma 200X. B. Isla de epitelio, variabilidad del tamaño de las células, nucleolos evidentes y algunas queratinizaciones individuales 200X. C. Pleomorfismo celular y nuclear, mitosis aberrante 400X. D. Perlas de queratina y queratinizaciones individuales. E. Pleomorfismo nuclear y celular, nucleolos evidentes, queratinizaciones individuales 400X. F. Pleomorfismo celular y nuclear, hiper cromasia nuclear, nucleolos evidentes 400X (31).

## *Clasificación histopatológica*

La clasificación histopatológica del COCE se basa en la evaluación de diferentes características, como el patrón de invasión, el grosor del tumor, el grado de queratinización, el pleomorfismo nuclear, la respuesta linfocítica y la tasa de mitosis (10). Esta clasificación permite determinar el

tipo de COCE y su pronóstico. Se pueden identificar cuatro variantes histopatológicas, que se encuentran resumidas en la Tabla 2.

**Tabla 2. Características histológicas de acuerdo con la variante de COCE**

Variantes	Características histológicas
<b>Carcinoma Verrucoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Superficie papilar</li> <li>• Cubierta de paraqueratina</li> <li>• Membrana basal intacta, pero con un infiltrado de células inflamatorias crónicas</li> <li>• Se cataloga como bien diferenciado (10).</li> </ul>
<b>Carcinoma de células fusiformes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las células pierden su forma redondeada y se parecen a los fibroblastos</li> <li>• Surge de las células epiteliales</li> <li>• Infiltrado de células inflamatorias formada por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (32).</li> </ul>
<b>Carcinoma adenoescamoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinación de células escamosas y adenocarcinoma</li> <li>• Se asemeja al carcinoma mucoepidermoide</li> <li>• Márgenes invasivos</li> <li>• Células queratinizadas</li> <li>• Poliformismo nuclear (10, 14).</li> </ul>
<b>Carcinoma de células basaloides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células escamosas en la superficie</li> <li>• Epitelio basaloide</li> <li>• Conformado por islas, cordones y lóbulos (10).</li> </ul>

Se muestran las variantes histopatológicas del COCE y sus respectivas características.

## Clasificación TNM

El sistema de estadificación TNM es un método universal para clasificar la gravedad del cáncer, y se utiliza en una amplia variedad de tumores, incluido el COCE (33). Esta clasificación se basa en tres componentes:

- T (Tumor primario): Evalúa el tamaño y la extensión local del tumor primario.
- N (Ganglios linfáticos): Evalúa la afectación de los ganglios linfáticos regionales.
- M (Metástasis a distancia): Evalúa la presencia o ausencia de metástasis a sitios distantes del tumor primario.

La combinación de estos tres componentes resulta en una etapa TNM específica, que se utiliza para determinar el pronóstico de la enfermedad y guiar las decisiones de tratamiento. El sistema TNM fue desarrollado originalmente por Pierre Denoix en 1941 y ha sufrido revisiones periódicas desde entonces (34). La última actualización importante del sistema TNM para el COCE fue realizada por el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* en 2017. Esta actualización introdujo dos cambios importantes:

- Incorporación de la profundidad de invasión tumoral (DOI) en el estadio T  
El DOI se refiere a la distancia desde la superficie de la mucosa normal hasta el punto más profundo de invasión del tumor. La inclusión del DOI proporciona una evaluación más precisa de la extensión local del tumor.
- Incorporación de la diseminación extracapsular (ESC) en el estadio N:  
La ESC se refiere a la extensión del tumor más allá de la cápsula de los ganglios linfáticos afectados. La presencia de ESC indica un mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos distantes.

La combinación de las clasificaciones T, N y M resulta en una etapa TNM específica para el COCE. Las etapas van desde la etapa 0

(enfermedad muy temprana) hasta la etapa IV (enfermedad avanzada). La etapa TNM es un factor pronóstico y se utiliza para guiar las decisiones de tratamiento (Tabla 3).

**Tabla 3. TNM**

T tamaño del tumor primario	N número de ganglios linfáticos afectados	M metástasis
Tx El tumor primario no se puede determinar	Nx No se pueden determinar los ganglios linfáticos regionales	M0 No se localiza metástasis a distancia
T0 No hay prueba del tumor primario	N0 No hay prueba del tumor primario	M1 Se localiza metástasis a distancia
Tis Carcinoma <i>in situ</i>	N1 Se encuentra metástasis en un solo nódulo linfático de 3cm o menor	
T1 Tumor con 2 cm mayor o menor tamaño	N2 Metástasis en un nódulo linfático de 3 a 6 cm, metástasis en varios nódulos linfáticos no mayores a 6 cm, metástasis en nódulos linfáticos bilaterales no mayor a 6 cm	
T2 Tumor de 2 a 4 cm	N3 Metástasis en nódulo linfático mayor a 6 cm	
T3 Tumor mayor a 4cm		
T4 El tumor ya invadió hueso, piel o músculo		

Fuente: Mateo-Sidrón A, *et al.* (35).

## Tratamiento

Para poder tener un buen tratamiento se tiene que realizar una inspección, palpando y observando los tejidos en cavidad bucal, no dejando atrás los ganglios de la cabeza y del cuello (20). En el caso de encontrarse con lesiones eritematosas, de color blanco, úlceras o lesiones induradas, se debe llevar a cabo una profunda revisión y posteriormente realizar una biopsia y análisis histopatológico (20).

Hay varios tipos de tratamiento para el COCE, dependiendo del grado que tenga y dependiendo de la clasificación del TNM, si este se encuentra en una etapa temprana, se puede realizar una radioterapia o cirugía (1). La radioterapia se realizará dependiendo del tipo de tumor y la ubicación de este, la radioterapia puede afectar estructuras orales como las glándulas salivales, la mucosa bucal o el hueso (35). La extensión de la cirugía dependerá de la afectación en los nódulos cervicales, si no hay una afectación se retirará la zona afectada con márgenes de seguridad y también se extirparán los nódulos cervicales, si hay afectación, se realizará una cirugía retirando el músculo esternocleidomastoideo (ECM), milohioideo venas yugulares, nervio IX, glándula submaxilar y hueso solo si el tumor está afectando estructuras vecinas (35). Por otra parte, en pacientes con un COCE de alto grado se consideran los tratamientos como la quimioterapia y la inmunoterapia o una combinación de ambas, aunque debido al grado algunos pacientes tienen limitados los tratamientos (1, 7).

Por otra parte, dependiendo de la variante de COCE, se encuentran varios tipos de tratamientos, por ejemplo, para la variante verrucosa se recurre a cirugía o terapia con láser (10). En el caso de las variantes de células fusiformes y adenoescamoso, se realiza una escisión quirúrgica (32), que puede estar acompañada de radioterapia o sin ella, específicamente esta última variante tiene un mal pronóstico ya que la supervivencia suele ser de dos años después de diagnosticarlo (10). Finalmente, el tratamiento para la variante basaloide se basa en la realización de radioterapia y quimioterapia, sin embargo, este tratamiento

se considera agresivo y en los pacientes se da una supervivencia alrededor de 23 meses (10). Los tratamientos para los diferentes tipos de COCE se encuentran resumidos en la Tabla 4.

Después de cualquier tratamiento contra el COCE los pacientes pueden presentar resistencia e intolerancia a ciertos medicamentos, esta resistencia, en la mayoría de los casos, causa una recaída, metástasis o que el paciente pueda llevar una mala calidad de vida (14). Es por ello por lo que se realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* con el objetivo de, en un futuro, el paciente tenga una mejoría en la calidad de vida (14). En uno de estos estudios *in vitro* se realizaron ensayos, permitiendo evitar efectos secundarios y ayudando a localizar las células cancerígenas (14). Los tejidos invadidos por COCE tienen un pH de 6.5 a 6.8, cuando el rango debería de ser de 7.4, debido a esto en el estudio se realizaron ensayos con nanoportadores que son sensibles al pH para ayudar a la absorción de los medicamentos o la utilización de un nanocompuesto que posee la capacidad de orientación tumoral y por lo tanto, dar imágenes de fluorescencia con la finalidad de ver qué células se encuentran afectadas para posteriormente realizar ensayos de liberación de fármacos para posibles tratamientos de COCE(14).

**Tabla 4. Tratamiento para los diferentes tipos de COCE**

<b>Tratamiento</b>	<b>Tipo de COCE</b>
<b>Quirúrgico</b>	Verrucoso
	Adenoescamoso
	Fusiforme
	Basaloide
<b>Radioterapia</b>	Basaloide
	Adenoescamoso
<b>Quimioterapia</b>	Basaloide

Resume los tratamientos propuestos para los diferentes tipos de COCE (32,10).

### 3.-Transición epitelio mesenquimal

La transición epitelio-mesenquimal (TEM) es un proceso biológico complejo que juega un papel fundamental en el desarrollo embrionario, la cicatrización de heridas y la progresión del cáncer. En este proceso, las células epiteliales, que normalmente se encuentran en capas compactas y están unidas entre sí por fuertes uniones celulares, pierden sus características epiteliales y adquieren un fenotipo mesenquimal más migratorio e invasivo (36), como se muestra resumido en la Figura 3.

#### *Características de la TEM en el COCE*

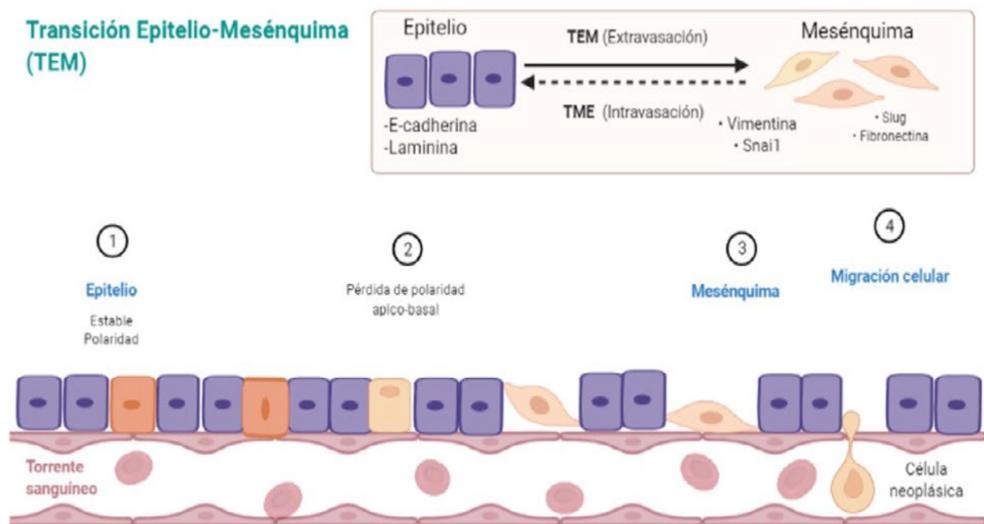
En el COCE, la TEM se caracteriza por varios cambios morfológicos, bioquímicos y genéticos. Las células que experimentan TEM pierden su forma cúbica y adoptan una forma más alargada y fusiforme. También pierden la expresión de proteínas de adhesión celular, como la E-cadherina, y aumentan la expresión de proteínas mesenquimales, como la vimentina. Estos cambios permiten que las células se desprendan del tejido tumoral primario, invadan el tejido circundante y migren a través del torrente sanguíneo o linfático a otros sitios del cuerpo (37).

#### *Papel de la TEM en la metástasis del COCE*

La TEM es un paso esencial en la metástasis del COCE. Las células que han experimentado TEM son más propensas a invadir el tejido circundante y migrar a otros sitios del cuerpo. Una vez que estas células llegan a un sitio distante, pueden colonizarlo y formar metástasis. La TEM también se asocia con resistencia al tratamiento, ya que las células que han experimentado TEM son más resistentes a la quimioterapia y la radioterapia (36).

## Vías de señalización de la TEM en el COCE

La TEM está regulada por una compleja red de vías de señalización que incluyen la vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y la vía del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). Estas vías de señalización trabajan juntas para controlar la expresión de genes que promueven la TEM, como la vimentina y la N-cadherina, y reprimen la expresión de genes que inhiben la TEM, como la E-cadherina (36).



**Figura 3.** Transición epitelio mesenquima, en etapa epitelial tienen forma cúbica unidas entre sí, cuando pierden la unión toman una forma alargada. Fuente: Rodríguez-Vargas MP, *et al* (38).

Las células troncales cancerígenas (CTC) son un subgrupo de células tumorales con propiedades similares a las células madre, lo que les permite autorrenovarse, diferenciarse en diversos tipos de células tumorales y contribuir al crecimiento tumoral, la invasión, la metástasis y la resistencia al tratamiento. En el Cáncer Oral de Células Escamosas (COCE), las CTC se han asociado con un peor pronóstico y una mayor probabilidad de recurrencia tumoral (38).

### *Características de las CTC en el COCE*

Las CTC en el COCE presentan varias características distintivas, que incluyen:

- Capacidad de autorrenovación: Las CTC pueden dividirse y generar nuevas CTC, lo que les permite mantener el crecimiento tumoral a largo plazo.
- Plasticidad: Las CTC pueden diferenciarse en diversos tipos de células tumorales, lo que les permite adaptarse a diferentes microambientes y contribuir a la heterogeneidad tumoral.
- Resistencia al tratamiento: Las CTC a menudo son resistentes a la quimioterapia y la radioterapia, lo que dificulta el tratamiento del cáncer.
- Invasión y metástasis: Las CTC pueden migrar desde el tumor primario hacia otros tejidos y órganos, donde pueden formar metástasis (39).

### *Origen de las CTC en el COCE*

El origen de las CTC en el COCE no está completamente claro, pero se cree que pueden derivarse de diferentes fuentes, incluyendo:

- Células madre cancerígenas  
Estas células son células madre tisulares que han adquirido características cancerosas.
- Células tumorales dediferenciadas  
Estas células tumorales diferenciadas pueden volver a un estado más primitivo y adquirir propiedades de células madre.
- Células progenitoras tumorales  
Estas células son células inmaduras que pueden diferenciarse en diferentes tipos de células tumorales (38).

Las CTC desempeñan un papel crucial en la progresión del COCE al promover la invasión, la metástasis y la resistencia al tratamiento. Las CTC pueden migrar desde el tumor primario a través del torrente sanguíneo y establecerse en sitios distantes, donde pueden formar metástasis. Además, las CTC pueden ser resistentes a la quimioterapia y la radioterapia debido a su capacidad de autorrenovarse y protegerse del daño del ADN (40).

## 4. Biomarcadores de la transición epitelio mesenquimal

Como se ha mencionado anteriormente, la TEM es un proceso biológico que se encuentra altamente relacionado con la progresión del cáncer. En el contexto del COCE, la TEM se asocia con un mayor potencial metastásico y un peor pronóstico del paciente (41). Los biomarcadores son moléculas que pueden indicar la presencia o progresión de una enfermedad, y en el caso del COCE, los biomarcadores de la TEM pueden ser herramientas valiosas para:

- Diagnóstico temprano: Identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar COCE con TEM, permitiendo intervenciones tempranas y mejorando las posibilidades de supervivencia (42).
- Pronóstico: Predecir la probabilidad de metástasis y la respuesta al tratamiento, lo que permite a los médicos individualizar los planes de tratamiento para cada paciente (42).
- Monitoreo del tratamiento: Evaluar la eficacia del tratamiento y detectar la recurrencia temprana del cáncer (42).

### *Tipos de biomarcadores de la TEM*

Los biomarcadores de la TEM en el COCE pueden clasificarse en diferentes categorías según su naturaleza:

- Biomarcadores moleculares  
Estos biomarcadores se basan en la detección de alteraciones en el ADN, ARN o proteínas de las células cancerosas (43). Algunos ejemplos incluyen:
  - Factores de transcripción: Snail, Slug, Zeb1/2, Twist1/2 son factores de transcripción que inducen la TEM y su expresión aumentada se asocia con un mal pronóstico en COCE (44, 45).

- MicroARN: Los microARN son pequeños ARN no codificantes que pueden regular la expresión de genes relacionados con la TEM. Algunos microARN, como miR-205 y miR-363, están disminuidos en las células de COCE y se asocian con un peor pronóstico (46).
- Proteínas de la matriz extracelular: Las células que experimentan TEM remodelan la matriz extracelular a su alrededor, lo que puede generar biomarcadores como la fibronectina y la vimentina.
- Biomarcadores fisiológicos  
La saliva contiene una variedad de biomarcadores que pueden reflejar los cambios en el tejido oral, incluyendo biomarcadores de la TEM (47).
- Biomarcadores de imagen  
Las técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la resonancia magnética nuclear (RMN) pueden detectar cambios en el metabolismo y la estructura de los tumores, lo que puede revelar la presencia de TEM (47).

## **E-Cadherina**

### ***Definición***

La E-cadherina, también conocida como CDH1, es una proteína transmembranal perteneciente a la familia de las cadherinas, que desempeña un papel crucial en la adhesión celular y la morfogénesis del epitelio oral. Se encuentra localizada en la membrana plasmática de las células epiteliales, donde forma complejos con la E-cadherina de células adyacentes, estableciendo fuertes conexiones intercelulares y manteniendo la integridad del tejido epitelial (48, 49).

### ***Función***

La E-cadherina no solo participa en la adhesión celular, sino que también juega un papel importante en la morfogénesis tisular, la señalización y la polaridad celulares (Figura 4. A-C).

- **Adhesión celular**

La E-cadherina es la principal molécula de adhesión célula-célula en el epitelio oral, y su interacción homofílica con la E-cadherina de células vecinas es esencial para mantener la cohesión tisular y la integridad del epitelio (47).

- **Morfogénesis**

La E-cadherina participa en la regulación de procesos morfogénéticos durante el desarrollo embrionario y en la homeostasis tisular en el adulto (47).

- **Señalización celular**

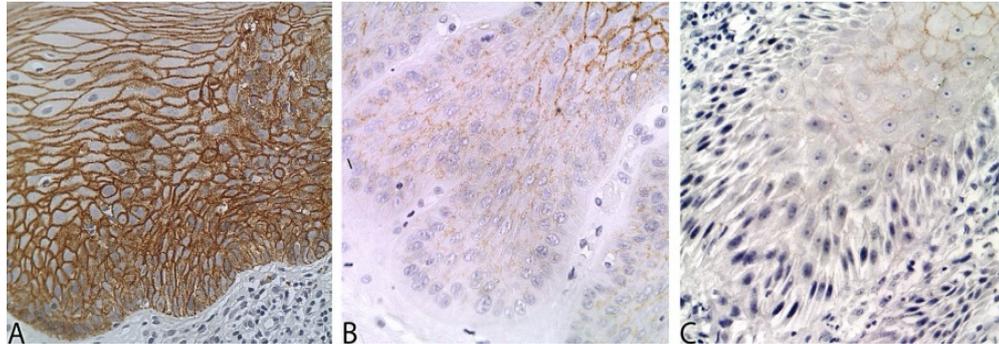
Al interactuar con otras proteínas y moléculas de señalización, la E-cadherina puede modular la expresión génica y la actividad de diversas vías de señalización, como la vía Wnt y la vía de las proteínas quinasas mitógenas extracelulares (MAPK) (47)

## *Pérdida de la E-cadherina en el COCE*

La pérdida o disminución de la E-cadherina es un evento clave en la progresión del COCE y está asociada con un mayor potencial metastásico y un peor pronóstico del paciente (50).

- **Desorganización tisular**  
La pérdida de la E-cadherina debilita las uniones intercelulares, teniendo como consecuencia la desorganización del epitelio oral y facilitar la migración e invasión de las células cancerosas (47).
- **Invasión y metástasis**  
La E-cadherina suprime la invasión y metástasis del cáncer al inhibir la movilidad celular y la desdiferenciación epitelial (51). La pérdida de la E-cadherina permite que las células cancerosas se desprendan del tumor primario, migren a través de los tejidos circundantes y se diseminen a otros órganos a través del torrente sanguíneo o linfático (51).
- **Mecanismos de alteración molecular**  
Diversos mecanismos pueden contribuir a la pérdida de la E-cadherina en el COCE, incluyendo:
  - **Mutaciones genéticas**  
Mutaciones en el gen CDH1, que codifica la E-cadherina, pueden conducir a la producción de proteínas defectuosas o a la disminución de la expresión génica (49).
  - **Metilación del ADN**  
La metilación del ADN del promotor del gen CDH1 puede silenciar la expresión de la E-cadherina (49).
  - **Modificaciones postraduccionales**

La E-cadherina puede ser modificada por ubiquitinación o fosforilación, lo que afecta su estabilidad y función (52).



**Figura 4. Expresión de E-cadherina.** A E-cadherina en epitelio sano. B Disminución de la expresión de E-cadherina. C Pérdida de E-cadherina. Fuente: Miguel AFP, *et al* (53).

## **N-cadherina**

### ***Definición***

De igual manera que la E-cadherina, la N-cadherina es una proteína transmembranal, se puede encontrar en tejido neuronal y en células de origen mesenquimatoso (37).

### ***Función***

La N-cadherina sirve como un regulador funcional y del desarrollo del sistema nervioso, de vasos sanguíneos, entre otras, la expresión de N-cadherina está relacionada con tumores malignos, así como en la apoptosis, angiogénesis y metástasis (54).

### ***Relación con el cáncer***

La expresión y función de la N-cadherina se encuentran alteradas en diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, el cáncer de

pulmón y el carcinoma oral de células escamosas (COCE) (54). En estas enfermedades, la N-cadherina se asocia con:

- **Progresión tumoral**  
La N-cadherina puede promover la proliferación, la invasión y la migración de las células cancerosas, lo que contribuye al crecimiento y la diseminación del tumor (55).
- **Metástasis**  
La N-cadherina puede interactuar con receptores de factores de crecimiento, como el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), activando vías de señalización que promueven la degradación de la matriz extracelular y facilitan la metástasis a otros órganos (55).
- **Interrupción de cadherina**  
La disminución de la expresión de E-cadherina y el aumento de la expresión de N-cadherina, conocido como "interrupción de cadherina", se considera un indicador de mal pronóstico en pacientes con cáncer, ya que se asocia con una mayor agresividad tumoral y una menor supervivencia (37).

## **β-catenina**

### ***Definición***

La β-catenina es una proteína, es de la familia de las cadherinas que se localiza en la membrana celular (56). Es codificada por el gen CTNNB1, la β-catenina regula las expresiones genéticas por medio de la vía de señalización Wnt (57, 58)

### ***Función***

La β-catenina tiene una función multifuncional y está relacionada con el mantenimiento de la adhesión célula-célula, junto con la E-cadherina (56). Ambas se encargan de preservar la estructura y función del epitelio escamoso, donde aumenta su expresión (56). La β-catenina citoplasmática

juega un papel muy importante cuando hay fallos en el mecanismo de degradación de esta (56). Para llevar a cabo su degradación, existe un complejo multiproteico compuesto por axina, la proteína de la poliposis adenomatosa de coli (APC), caseína proteína quinasa 1 (CK1) y glucógeno sintetasa 3 (GKS3), sin embargo, cuando existe un fallo en la degradación fisiológica de  $\beta$ -catenina, puede dar lugar a su acumulación citoplasmática.

La acumulación aberrante de  $\beta$ -catenina en el citoplasma se ha asociado con el desarrollo de diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de colon, el cáncer de hígado y el melanoma (56). Esta acumulación puede deberse a mutaciones en el gen CTNNB1, que codifica la  $\beta$ -catenina, o a alteraciones en la vía de señalización Wnt, lo que lleva a la estabilización y translocación nuclear de la  $\beta$ -catenina (58). La  $\beta$ -catenina nuclear puede activar la expresión de genes oncogénicos que promueven la proliferación celular, la inhibición de la apoptosis y la invasión tumoral (57).

## **CK19**

### ***Definición***

La CK19 es una citoqueratina que pertenece al tipo I, es de pH ácido y posee un bajo peso molecular. Esta se expresa en epitelios simples, como epitelios ductuales, intestinal, foveolar gástrico y en el mesotelio, también se encuentra presente en epitelio pseudoestratificado y en el epitelio escamoso estratificado no queratinizado (59, 60). La CK19 también se considera un marcador de tumor odontogénico, ya que se encuentra en el epitelio interno del esmalte (59).

### ***Función***

La CK19 desempeña diversas funciones importantes en el organismo, incluyendo:

- Estructura y función del epitelio

La CK19 forma parte del citoesqueleto de las células epiteliales, contribuyendo a la integridad y organización del tejido epitelial (60).

- Mantenimiento de la polaridad celular

La CK19 juega un papel crucial en el mantenimiento de la polaridad apical-basolateral de las células epiteliales, lo que es esencial para la función secretora y absorptiva del epitelio (60).

- Marcador de diferenciación epitelial

La expresión de CK19 se utiliza como marcador de diferenciación epitelial en el diagnóstico de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer (59).

#### *Relación con el cáncer:*

La expresión de CK19 se encuentra alterada en diversos tipos de cáncer, incluyendo el COCE (61). En el COCE, la CK19 se utiliza como marcador para:

- Diagnóstico: La presencia de CK19 en lesiones del epitelio bucal puede indicar la presencia de cáncer (61).
- Pronóstico: La expresión de CK19 puede estar asociada con un mayor riesgo de progresión y metástasis del COCE
- No de subtipificación: Sin embargo, la CK19 no se considera un biomarcador inmunohistoquímico específico para la subtipificación de carcinomas (60).

## **CK17**

### ***Definición***

La CK17 es una citoqueratina de bajo peso molecular, de pH ácido y que se expresa exclusivamente en células basales/mioepiteliales (62).

### ***Función***

La CK17 desempeña diversas funciones importantes en el organismo, incluyendo:

- **Mantenimiento de la integridad epitelial**  
La CK17 forma parte del citoesqueleto de las células basales y mioepiteliales, contribuyendo a la integridad y estructura del epitelio (62).
- **Barrera epitelial**  
La CK17 también participa en la formación de la barrera epitelial, protegiendo los tejidos subyacentes de la invasión de patógenos y agentes nocivos (62).
- **Reparación tisular**  
La CK17 juega un papel crucial en la reparación tisular después de una lesión, promoviendo la proliferación y migración de las células basales (62).

### ***Mecanismos de acción***

La CK17 desempeña diversos roles en el desarrollo del cáncer a través de múltiples mecanismos, incluyendo:

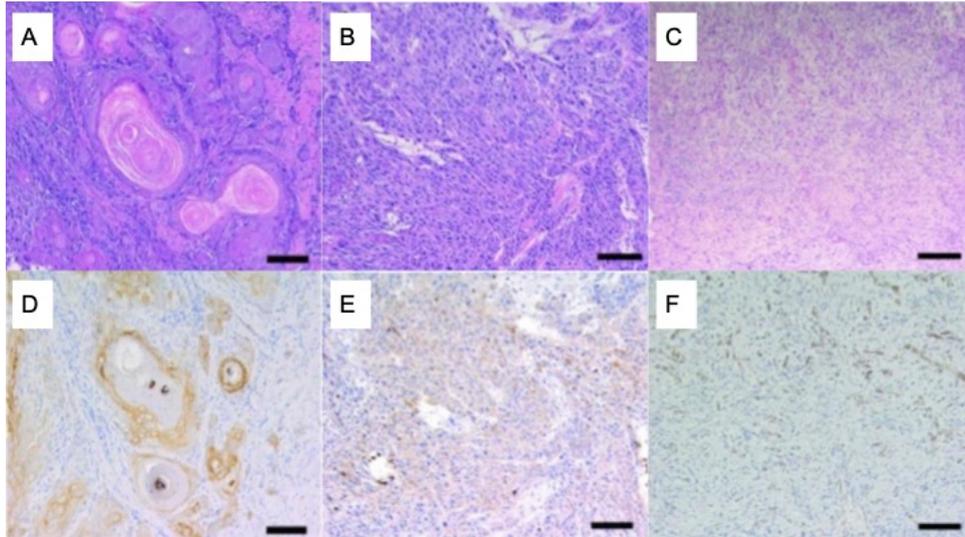
- **Interacciones con otras proteínas**  
La CK17 puede interactuar con otras proteínas involucradas en la proliferación celular, la apoptosis y la invasión tumoral, como p53,  $\beta$ -catenina y MMP-2 (63).
- **Señalización celular**  
La CK17 puede activar vías de señalización celular que promueven la proliferación, la migración y la supervivencia de las células cancerosas (64, 65).
- **Resistencia a la terapia**

La CK17 puede contribuir a la resistencia de las células cancerosas a la quimioterapia y la radioterapia.

### *Biomarcador en el COCE*

La CK17 se ha convertido en un biomarcador diagnóstico útil para el COCE. Se caracteriza por:

- **Expresión diferencial**  
La CK17 se expresa en el COCE, especialmente en tumores bien diferenciados, mientras que está ausente o presenta una expresión mínima en el epitelio oral normal (62, 66).
- **Sobreexpresión**  
La CK17 se encuentra sobreexpresada en el COCE, lo que la convierte en un objetivo atractivo para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad (66).
- **Correlación con el grado de diferenciación**  
La expresión de CK17 se correlaciona con el grado de diferenciación del COCE, siendo más alta en tumores bien diferenciados y disminuyendo en tumores moderadamente y poco diferenciados (66).



**Figura 5. Expresión de CK17.** A. Tinción con H&E COCE bien diferenciado. B. Tinción con H&E COCE moderadamente diferenciado. C Tinción con H&E COCE poco diferenciado. D. Buena expresión CK17. E. Poca expresión de CK17 (66). F. Casi nula expresión de CK17. Fuente: Kitamura R., *et al* (66).

## CK13

### ***Definición***

La CK13, también conocida como citoqueratina 13, es una proteína perteneciente a la familia de las citoqueratinas tipo I. Se caracteriza por ser de pH ácido y se encuentra principalmente en las capas suprabasales de los epitelios estratificados no queratinizados (66). En el tejido sano, la CK13 se expresa en el epitelio conjuntivo (67).

### ***Función***

#### *Función de la CK13 en el epitelio oral*

- Mantenimiento de la integridad epitelial  
La CK13 forma parte del citoesqueleto de las células epiteliales, contribuyendo a la estructura y función del epitelio oral (67).
- Barrera epitelial

La CK13 participa en la formación de la barrera epitelial, protegiendo los tejidos subyacentes de la invasión de patógenos y agentes nocivos (67).

- Adhesión celular

La CK13 juega un papel crucial en la adhesión celular, permitiendo que las células epiteliales se adhieran entre sí y a la matriz extracelular (67).

### *Biomarcador en el COCE*

La CK13 se ha convertido en un biomarcador útil para el diagnóstico del COCE. Se caracteriza por:

- Disminución de la expresión

La expresión de CK13 se encuentra disminuida o ausente en el COCE, en comparación con el epitelio oral normal (66, 67).

- Relación con el desarrollo de COCE

La disminución de CK13 se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar COCE (67).

- Biomarcador de lesiones malignas

La pérdida de CK13 es un biomarcador específico de lesiones malignas, lo que la convierte en una herramienta útil para diferenciar entre lesiones benignas y cancerosas (66).

## **Vimentina**

### ***Definición***

La vimentina es una proteína del citoesqueleto, especialmente del filamento intermedio (IF), es del tipo III, este tipo se localiza en las células de origen mesenquimatoso, así como en células musculares, se ha estudiado que se pueden localizar también en células endoteliales y en células que participan en la inflamación (68)

### ***Función***

*Función de la vimentina en células normales y cancerosas:*

- **Células normales**

La vimentina es un componente esencial del citoesqueleto en células de origen mesenquimatoso, como fibroblastos, células musculares y endoteliales. Proporciona soporte estructural, participa en la adhesión celular y la migración, y juega un papel en la mecanosensibilidad y la señalización celular (69).

- **Células cancerosas**

En el COCE, la expresión de vimentina se ve alterada, presentando un aumento en comparación con el epitelio oral normal. Esta alteración se asocia con la TEM (transición epitelio-mesénquima), un proceso en el que las células epiteliales adquieren características mesenquimatosas, como la capacidad de migrar, invadir y diseminarse (69).

*Papel en el COCE*

La expresión de vimentina se ha asociado con la progresión y el mal pronóstico del carcinoma oral de células escamosas (COCE). Se ha observado que:

- Aumento de la expresión de vimentina en COCE: En comparación con el epitelio oral normal, las células de COCE generalmente presentan una mayor expresión de vimentina (68).
- Correlación con la malignidad: El nivel de expresión de vimentina se correlaciona con el grado de malignidad del COCE, siendo más alto en tumores más agresivos y con peor pronóstico (68).
- Transición epitelio-mesénquima (TEM): La vimentina es un marcador clave de la TEM, un proceso en el que las células epiteliales adquieren características mesenquimatosas, como la capacidad de migrar e invadir (68). Se cree que la TEM desempeña un papel importante en la metástasis del COCE.
- Mecanismos de acción: La vimentina puede promover la progresión del COCE a través de diversos mecanismos, incluyendo la inhibición de la adhesión celular, la promoción de la migración y la invasión celular, y la modulación de la señalización celular (68).

## **Np63**

### ***Definición***

Np63 es una proteína de la familia p53 que se encuentra principalmente en la capa basal del epitelio estratificado (70). A diferencia de p53, que solo tiene una isoforma, Np63 tiene dos isoformas principales: transactivada (TAp63) y amino-terminal truncada ( $\Delta$ Np63).

### ***Función***

Np63 puede actuar como un supresor tumoral o como un oncogén, dependiendo del contexto celular y de los factores moleculares presentes.

### ***Funciones supresoras de tumores de Np63***

- **Inducción de la apoptosis**  
Np63 puede inducir la apoptosis, la muerte programada de células, en células cancerosas. Esto ayuda a eliminar las células dañadas y prevenir el desarrollo de tumores (71).
- **Regulación del ciclo celular**  
Np63 puede regular el ciclo celular, asegurando que las células se dividan de manera controlada y evitando la proliferación celular anormal (72).
- **Mantenimiento de la integridad del ADN**  
Np63 puede ayudar a mantener la integridad del ADN, lo que previene mutaciones que podrían conducir al desarrollo de cáncer (73).

#### *Funciones oncogénicas de Np63*

- **Promoción de la TEM**  
Np63 puede promover la transición TEM, un proceso en el que las células epiteliales adquieren características mesenquimatosas, como la capacidad de migrar e invadir. La TEM es un paso crucial en la metástasis del cáncer (74).
- **Modulación de la señalización celular**  
Np63 puede interactuar con diversas vías de señalización celular, como la vía Wnt y la vía Notch, regulando procesos como la proliferación, la migración y la supervivencia celular (71).
- **Resistencia a la quimioterapia**  
Np63 puede contribuir a la resistencia a la quimioterapia en células cancerosas (72).

### *Papel de Np63 en el COCE*

La expresión de Np63 se ha asociado con la progresión y el pronóstico del COCE. Se ha observado que:

- Disminución de la expresión de Np63  
Los niveles de Np63 a menudo se reducen en las células de COCE en comparación con las células epiteliales normales. Esta disminución se ha asociado con un peor pronóstico y una mayor probabilidad de metástasis (75).
- Expresión de  $\Delta$ Np63  
La isoforma  $\Delta$ Np63 se expresa con frecuencia en células de COCE y puede actuar como un oncogén, promoviendo la proliferación, la migración y la invasión celular (63).
- Relación con la  $\beta$ -catenina  
La expresión baja de Np63 y  $\beta$ -catenina se ha asociado con un mayor riesgo de metástasis en pacientes con COCE (76).

## 5. Conclusiones

En la revisión actual podemos concluir que el COCE, si no se detecta a tiempo, puede ser mortal. Es por ello por lo que se debe de realizar una revisión exhaustiva al paciente para poder tener un buen diagnóstico antes de que haya una progresión en el COCE. Realizando dicha inspección se realizarán los estudios correspondientes histopatológicos, en donde posteriormente podremos encontrar diferentes tipos de biomarcadores, los cuales nos ayudarán ver el estadio de la enfermedad y saber la progresión del paciente con su tratamiento. Existen biomarcadores como las cadherinas que nos ayudan a ver si hay una pérdida de adhesión celular y una disminución en su expresión. Está presente la familia de las citoqueratinas de las cuales se ha comprobado que la CK17 se expresan en tumores bien diferenciados y la CK13 en tumores poco diferenciados. También encontramos el biomarcador llamado vimentina que es un biomarcador en el cual cuando se observa un aumento de expresión se puede considerar un inicio de la TEM. Por último, encontramos el biomarcador Np63 que a la disminución se asocia a un peor pronóstico. Estos biomarcadores nos podrán ayudar en la propuesta del tratamiento, pese a que no siempre están presentes y no podrían asegurar un diagnóstico exacto del COCE. Debido a esto, existe la necesidad de realizar una mayor cantidad de estudios con la finalidad de buscar un biomarcador específico para COCE.

## 6. Referencias bibliográficas

1. González-Umpiérrez N, Beovide-Cortegoso V. Perfil del Carcinoma oral de células escamosas en el laboratorio de anatomía patológica de la facultad de odontología de la universidad de la república, período 1982-2015. *Odontoestomatología*. 2020; 22 (36): 34-43. DOI: [10.22592/ode2020n36a5](https://doi.org/10.22592/ode2020n36a5)
2. Ferrari E, Pezzi ME, Cassi D, Pertinhez TA, Spisni A, Meleti M. Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 1-14. DOI: [10.3390/ijms22136795](https://doi.org/10.3390/ijms22136795)
3. Pillai A, Adilbay D, Matsoukas K, Ganly I, Patel SG. Autoimmune disease and oral squamous cell carcinoma, a systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2021; 50(9): 855-863. DOI: [10.1111/jop.13218](https://doi.org/10.1111/jop.13218)
4. Piemonte DE, Lazos PJ, Belardinelli P, Del Valle-Castillo G, Talavera AD, Secchi DG, et al. Efecto de la acumulación de factores de riesgo en el riesgo de carcinoma de células escamosas bucal. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021; 78(2): 158-165. DOI: [10.31053/1853.0605.v78.n2.31247](https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n2.31247)
5. Litter MI, Ingallinella AM, Olmos V, Savio M, Difeo G, Botto L, et al. Arsenic in Argentina: Occurrence, human Health, legislation and determination. *Sci Total Environ*. 2019; 676: 756-766. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2019.04.262](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.262)
6. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field an emerging directions. *Int J Oral Sci*. 2023; 15(1): 44. DOI: [10.1038/s41368-023-00249-w](https://doi.org/10.1038/s41368-023-00249-w)
7. Chen SH, Hsiao SY, Chang KY, Chang JY. New insights into oral squamous cell carcinoma: from clinical aspects to molecular tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2252. DOI: [10.3390/ijms22052252](https://doi.org/10.3390/ijms22052252)
8. Martín de Diego CE, Gómez de Terreros-Sánchez FJ, Caro de Miguel MC, Medina-Font J, Matesanz-Ruiz C, Gómez de Terreros-

- Caro J. Valor de la proteína C reactiva según historia de tabaquismo y composición de nicotina y alquitrán. *An Med Interna (Madrid)*. 2006; 23(1): 3-10.
9. Hecht EM, Rabil A, Martinez Steele E, Abrams GA, Ware D, Landy DC, et al. Cross-sectional examination of ultra-processed food consumption and adverse mental health symptoms. *Public Health Nutr*. 2022; 25(11): 3225-3234. DOI: [10.1017/S1368980022001586](https://doi.org/10.1017/S1368980022001586)
  10. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Epithelial Pathology. Squamous Cell Carcinoma. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. St. Luis Missouri: Saunders Elsevier; 2009. pp 409-421.
  11. Reyes-Méndez C, Fierros-Rodríguez C, Cárdenas-Ledesma R, Hernández-Pérez A, García-Gómez L, Pérez-Padilla R. Efectos cardiovasculares del tabaquismo. *Neumol cir torax*. 2019; 78(1): 56-62.
  12. Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metástasis, potentially associated malignant disorders, etiología and recent advancements in diagnosis. *F1000Res*. 2020; 9:229. DOI: [10.12688/f1000research.22941.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.22941.1)
  13. Bugueño VM, Castro MS, Cardenal MF. Factores de riesgo, etapificación y pronóstico en carcinoma escamoso de cavidad oral. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2022; 82(4): 476-483. DOI: [10.4067/S0718-48162022000400476](https://doi.org/10.4067/S0718-48162022000400476)
  14. Imbessi-Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F, et al. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. *Biomedicines*. 2023; 11(4): 1112. DOI: [10.3390/biomedicines11041112](https://doi.org/10.3390/biomedicines11041112)
  15. Organización Mundial de la Salud. Tabaco. [Internet]. [Consultado 31 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>

16. Stornetta A, Guidolin V, Balbo S. Alcohol-Derives Acetaldehyde Exposure in the Oral Cavity. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(1):20. DOI: [10.3390/cancers10010020](https://doi.org/10.3390/cancers10010020)
17. Organización Mundial de la Salud. IARC Monographs Programme finds betel quid and areca-nut chewing carcinogenic to humans. [Internet]. [Consultado: 7 de agosto de 2003]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/07-08-2003-iarc-monographs-programme-finds-betel-quid-and-areca-nut-chewing-carcinogenic-to-humans>
18. Organización mundial de la salud. Salud bucodental. [Internet]. [Consultado: 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
19. American Society of Clinical Oncology. Cancer oral y orofaríngeo: Estadísticas. [Internet]. [Consultado: 15 marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-oral-y-orofaríngeo/estadísticas#>
20. Boza Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas diagnóstico precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura. *Odontos*. 2017; 19(1): 43-50. DOI: [10.15517/ijds.v0i0.28074](https://doi.org/10.15517/ijds.v0i0.28074)
21. De la Fuente-Hernández J, Mújica-Muñoz P, Patrón-Bolaños CE, Ramírez-Trujillo MA, Rojas-Mercado HJ, Acosta-Torres LS. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. *Salud(i)Ciencia*. 2014; 20: 636-642.
22. Gaitán-Cepeda LA, Peniche-Becerra AG, Quezada-Rivera D. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in mexicans. A 20 Heras retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(1): e1-5. DOI: [10.4317/medoral.16.e1](https://doi.org/10.4317/medoral.16.e1)
23. Adorno-Farías D, Maturana-Ramírez A, Farías-Vergara M, Franco-Martínez ME, Iriate-Hernández M, Sáez-Salgado R. Carcinoma verrucoso oral: Reporte de un caso clínico y revisión de 20 casos del instituto de referencia en patología oral (ITEPO), Chile. *Rev. Clin. Periodoncia implantol. Rehabil. Oral*. 2010; 3(3): 132-135.

24. Mikel-Tostado GJ, Chanussot-Deprez C. Carcinoma epidermoide de la lengua: presentación de un caso. Rev ADM. 2017; 72(2): 90-93.
25. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastian JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. La leucoplasia oral: definición de parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. Actas Dermosifiliogr. 2009; 100(8): 669-684. DOI: [10.1016/S0001-7310\(09\)72280-X](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(09)72280-X)
26. Ship JA. Eritroplasia y carcinoma epidermoide. [Internet]. [Consultado 15 marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/multimedia/image/eritroplasia-y-carcinoma-epidermoide>
27. Universidad Mayor. Cáncer de la mucosa oral. [Internet]. [Consultado: 16 marzo de 2024]. Disponible en: <https://patoral.umayor.cl/cancer-en-la-mucosa-oral/>
28. Esparza Gómez G. Imágenes de medicina oral. Caso clínico 100. [internet]. [Consultado 15 marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.odontologia33.com/clinica/medicina-oral/397/clasificacion-tnm-para-el-cancer-de-la-cavidad-oral.html>
29. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the lip. A study of five hundred and thirty-seven cases. JAMA 1920;74 (10): 656-64. DOI: 10.1001/jama.1920.02620100016007.
30. Anneroth G, Batsakis J Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res. 1987; (95): 229-249.
31. Departamento de Patología y Medicina Bucal. Caso histopatológico: Carcinoma oral de células escamosas. México. Facultad de Odontología UNAM. [17 de abril del 2024].
32. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki P. Cap 6. Epithelial Disorders. Malignat Epithelial Neoplasms. Squamous Cell Carcinoma. In: Sapp JP, Eversole LR, Wysocki P (eds). Contemporary oral and maxillofacial pathology. 2<sup>nd</sup> ed. United States of America: Mosby; 2004. Pp184-200.

33. Almangush A, Mäkitie A, Triantafyllou A, de Bree R, Stojan P, Rinaldo A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol.* 2020; 107: 104799. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2020.104799](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104799)
34. Denoix PF. Présentation d'une nomenclature classification des cancers basee sur un atlas [Nomenclature and classification of cancers based on an atlas]. *Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1953;9(4):769-71.
35. Mateo-Sidrón A, Somacarrera-Perez ML. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol.* 2015; 31(4): 247-259. DOI: [10.4321/S0213-12852015000400002](https://doi.org/10.4321/S0213-12852015000400002)
36. Lavallo-Carrasco JA, González-González G. Transición epiteliales mesenquimal en carcinoma de células escamosas de cavidad oral relacionado al comportamiento. *Odontol sanmarquina (Impr.).* 2019; 22(1): 3-4. DOI: [10.15381/os.v22i1.15853](https://doi.org/10.15381/os.v22i1.15853)
37. Ling Z, Cheng B, An Tao X. Epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: Challenges and opportunities. 2021; 148(7): 1548-1561. DOI: [10.1002/ijc.33352](https://doi.org/10.1002/ijc.33352)
38. Rodríguez-Vargas MP, Alvarado-Garnica H, Gutiérrez-Verdín LD, Villanueva-Sánchez FG, García-Contreras R. Células troncales cancerígenas en carcinoma oral de células escamosas revisión de la literatura. *Rev Cient Odontol (Lima).* 2022; 10(2): e106. DOI: [10.21142/2523-2754-1002-2022-106](https://doi.org/10.21142/2523-2754-1002-2022-106).
39. Vermeulen L, De Sousa E Melo F, Van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol.* 2010; 12(5): 468-476. DOI: [10.1038/ncb2048](https://doi.org/10.1038/ncb2048)
40. Khosravi A, Vaezi G, Hojati V, Abdi K. Study on the interaction of triaryl-dihydro-1,2,4-oxadiazoles with  $\alpha$ -glucosidase. *Daru.* 2020; 28(1):109-117. DOI: [10.1007/s40199-019-00322-y](https://doi.org/10.1007/s40199-019-00322-y)

41. Arvelo F, Sojo F. Transición epitelio mesenquima y cáncer. Invest clín. 2023; 64(3): 379-404. DOI: [10.54817/ic.v64n3a10](https://doi.org/10.54817/ic.v64n3a10)
42. Pillai J, Chincholkar T, Dixit R, Pandey M. A systematic review of proteomics Biomarkers in oral squamous cell cancer. World J Surg Oncol. 2021; 19(1):315. DOI: [10.1186/s12957-021-02423-y](https://doi.org/10.1186/s12957-021-02423-y)
43. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med (Maywood). 2018; 243(3): 213-221. Doi: [10.1177/1535370217750088](https://doi.org/10.1177/1535370217750088)
44. Wang Y, Shi J, Chai K, Yang X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. Curr Cancer Drug Targets. 2013; 13(9): 963-972. DOI: [10.2174/15680096113136660102](https://doi.org/10.2174/15680096113136660102)
45. Nakamura R, Ishii H, Endo K, Hotta A, Fujii E, Miyazawa K, et al. Reciprocal expression of slug and snail in human oral cancer cell. PLoS One. 2018; 13(7): e0199442. DOI: [10.1371/journal.pone.0199442](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199442)
46. Kim JS, Park SY, Lee SA, Park MG, Yu SK, Lee MH, et al. MicroRNA-205 suppresses the oral carcinoma oncogenic activity via down-regulation of Axin-2 in KB human oral cancer cell. Mol Cell Biochem. 2014; 387(1-2): 71-79. DOI: [10.1007/s11010-013-1872-7](https://doi.org/10.1007/s11010-013-1872-7)
47. Jayanthi P, Raghavanpillai-Varun B, Jayaraman S. Epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma: An insight into molecular mechanisms and clinical implications. J Oral Maxillofac Pathol. 2020; 24(1):189. DOI: [10.4103/jomfp.JOMFP\\_334\\_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_334_19)
48. Günter J, Pederna-Astegiano E. E-cadherina: pieza clave en la transformación neoplásica. Rev Eviden Invest Clin. 2010; 4(1): 15-20.
49. Lorenzo-Pouso AI, Silva FFE, Pérez-Jardón A, Chamorro-Petronacci CM, Olivera-Alvea MG, Álvarez-Calderón-Iglesias Ó, et al. Overexpression of E-Cadherin is a favorable prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-

- analysis. *Biology (Basel)*. 2023; 12(2): 239. DOI: [10.3390/biology12020239](https://doi.org/10.3390/biology12020239).
50. Yao X, Sun S, Zhou X, Zhang Q, Guo W, Zhang L. Clinicopathological significance of ZEB-1 and E-cadherin proteins in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Onco targets and therapy*. 2017; 10: 781-790. DOI: [10.2147/OTT.S111920](https://doi.org/10.2147/OTT.S111920)
51. Thomas GT, Lewis MP, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol*. 1999; 35(3): 227-233. DOI: [10.1016/s1368-8375\(99\)00004-4](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00004-4)
52. Re M, Gioacchini FM, Scarpa A, Cassandro C, Tullí M, Cassandro E. The prognostic significance of E-cadherin expression in laryngeal squamous-cell carcinoma: a systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018; 38(6): 504-510. DOI: [10.14639/0392-100X-2106](https://doi.org/10.14639/0392-100X-2106)
53. Miguel AFP, Poletto DAG, Embaló B, Rivero ERC. Association between epithelial-mesenchymal transition markers, proliferative index, and oral epithelial dysplasia: an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023; 135(6): 904-912. DOI: [10.1016/j.oooo.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2023.03.005)
54. Cao ZQ, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomed Pharmacother*. 2019; 118:109320. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.109320](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109320)
55. Sánchez-Sánchez L, Hernández-Vázquez JM, López-Marure R. Papel de las cadherinas en la metástasis. *REB*. 2005; 24(3,4): 97-103.
56. Ramos-García P, González-Moles MÁ. Prognostic and Clinicopathological Significance of the Aberrant Expression of  $\beta$ -Catenin in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): 479. DOI: [10.3390/cancers14030479](https://doi.org/10.3390/cancers14030479)

57. Mantilla C, Suárez-Mellado I, Duque-Jaramillo A, Navas MC. Mecanismos de señalización por  $\beta$ -catenina y su papel en la carcinogénesis. *Rev CES Med.* 2015; 29(1): 109-128.
58. Fu Y, Zheng S, An N, Athanasopoulos T, Popplewell L, Liang A, et al.  $\beta$ -catenin as a potential key target for tumor suppression. *Int J Cancer.* 2011; 129 (7): 1541-1551. DOI: [10.1002/ijc.26102](https://doi.org/10.1002/ijc.26102)
59. Nieves S, Apellaniz D, Tapia G, Maglia A, Mosqueda TA, Bolonga Molina R. Citoqueratinas 14 y 19 en quistes y tumores de origen odontogénico. Una revisión. *Odontoestomatología.* 2014; 16(24): 45-55.
60. Rahadiani N, Sarwanti S, Handjari DR, Stephanie M, Krisnuhoni E. Clinical implications of cytokeratin 19 expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *Pathologica.* 2023; 115(3): 155-163. DOI: [10.32074/1591-951X-842](https://doi.org/10.32074/1591-951X-842).
61. Prabakaran, Prada S, Muthukrishnan A. Expression of cytokeratin 18 and 19 in oral potentially malignant disorders A systematic review. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2014; 26(2): 173-177. DOI: 10.4103/0972-1363.143694.
62. Muacevic A, Adler JR. Diagnostic utility of cytokeratin 17 expression in oral squamous cell carcinoma: A review. *Cureus.* 2022; 14(7). DOI: [10.7759/cureus.27041](https://doi.org/10.7759/cureus.27041)
63. Cao J, Wang X, Dai T, Wu Y, Zhang M, Cao R, et al. Twist promotes tumor metastasis in basal-like breast cancer by transcriptionally upregulating ROR1. *Theranostics.* 2018; 8(10): 2077-2078. DOI: [10.7150/thno.21477](https://doi.org/10.7150/thno.21477)
64. Zhang C, Lee HJ, Shrivastava A, Wang R, McQuiston TJ, Challberg SS, et al. Long-term in vitro expansion of epithelial stem cells enabled by pharmacological inhibition of PAK1-ROCK-Myosin II and TGF- $\beta$  Signaling. *Cell Rep.* 2018; 25(3): 598-610.e5. DOI: [10.1016/j.celrep.2018.09.072](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.072)
65. Stanciu S, Ionita-Radu F, Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Greabu M, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in

- pancreatic cancer: From molecular to clinical aspects. *Cancer science*. 2022; 23(17):10132. DOI: [10.3390/ijms231710132](https://doi.org/10.3390/ijms231710132)
66. Kitamura R, Toyoshima T, Tanaka H, Kawano S, Kiyosue T, Matsubara R et al. Association of cytokeratin 17 expression with differentiation in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138(8): 1299-310. DOI: [10.1007/s00432-012-1202-6](https://doi.org/10.1007/s00432-012-1202-6).
67. Shi M, Wan J, Wang H, Yu H. Cytokeratin 13 promotes radiotherapy sensitivity of nasopharyngeal carcinoma by downregulating the MEK/ERK pathway. *IUBMB Life*. 2022; 74(6): 543-553. DOI: [10.1002/iub.2617](https://doi.org/10.1002/iub.2617).
68. Mogre S, Makani V, Pradhan S, Devre P, More S, Vaidya M, et al. Biomarker Potential of Vimentin in Oral Cancers. *Life*. 2022; 12(2): 150. DOI: [10.3390/life12020150](https://doi.org/10.3390/life12020150).
69. Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2011; 68(18): 3033-46. DOI: [10.1007/s00018-011-0735-1](https://doi.org/10.1007/s00018-011-0735-1)
70. Anurima S, Priyanka S, Olivia J, Anuñam B, Dona S. Dysregulation of delta Np63 alpha in squamous cell carcinoma and its therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2024; 1879(1): 189034. DOI: [10.1016/j.bbcan.2023.189034](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189034)
71. Dötsch V, Bernassola F, Coutandin D, Candi E, Melino G. p63 and p73, the ancestors of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2(9): a004887. DOI: [10.1101/cshperspect.a004887](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004887)
72. Pflaum J, Schlosser S, Müller M. p53 Family and Cellular Stress Responses in Cancer. *Front Oncol*. 2014; 4:285. DOI: [10.3389/fonc.2014.00285](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00285)
73. Inoue K, Fry EA. Alterations of p63 and p73 in human cancers. *Subcell Biochem*. 2014; 85: 17-40. DOI: [10.1007/978-94-017-9211-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-017-9211-0_2)
74. Ratovitski EA, Patturajan M, Hibi K, Yamaguchi K, Sidransky D. p53 associates with and targets Delta Np63 into a protein degradation

pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98(4): 1817-22. DOI: [10.1073/pnas.98.4.1817](https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1817)

75. Fisher ML, Balinth S, Mills AA.  $\Delta$ Np63 $\alpha$  in cancer: importance and therapeutic opportunities. Trends Cell Biol. 2023; 33(4): 280-292. DOI: [10.1016/j.tcb.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.08.003)

76. Moussa, Rabab Ahmed. Prognostic Role of Epithelial-Mesenchymal Transition Markers "E-Cadherin,  $\beta$ -Catenin, ZEB1, ZEB2 and p63 in Bladder Carcinoma. World J Oncol. 2019; 10(6): 199-217. DOI: [10.14740/wjon1234](https://doi.org/10.14740/wjon1234)