



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



BIOMARCADORES DE CÁNCER BUCAL EN PACIENTES FUMADORES:
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



AUTOR

DOMÉNICA KASSANDRA VACA SANTANA

AÑO

2018



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**BIOMARCADORES DE CÁNCER BUCAL EN PACIENTES FUMADORES:
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos
para optar por el título de Odontóloga

Profesor Guía
Dra. Elizabeth Zeas

Autor
Doménica Vaca Santana

Año
2018

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido el trabajo, Biomarcadores de cáncer bucal en pacientes fumadores: revisión bibliográfica, a través de reuniones periódicas con el estudiante Doménica Kassandra Vaca Santana, en el periodo 2018-2, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

Dra. Elizabeth Zeas

CI: 1716765126

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, Biomarcadores de cáncer bucal en pacientes fumadores: revisión bibliográfica, de la estudiante Doménica Kassandra Vaca Santana, en el periodo 2018-2, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”

Dr. José Serrano Sancho

CI. 171433455

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigente”

Doménica Kassandra Vaca Santana
CI. 1718247420

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios que me permitió llegar hasta aquí, con su ayuda y sabiduría

Mi gratitud a mis mentores que han sido parte de esta carrera.

A la doctora Elizabeth Zeas que me ha apoyado en este proceso

A mi madre y mi padre Nidia y Ángel, Gracias.

DEDICATORIA

Mis amigos Lizbeth, Daniel, Sebas, Rubén, Leonor que me apoyaron en esta investigación hasta el final

Mi familia Germán, Romelia mis padres. Jorge, Rita, Marcelo mis tíos.

Mis hermanas Jennifer, Denise son mi sustento cada día, mi Norte.

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud pública, que afecta a gran parte de la población. El cáncer oral cuenta con alta incidencia dentro de la clasificación de los tipos de cáncer. Los principales factores de riesgo para que esta enfermedad se produzca son el tabaco y el alcohol acompañado de un mal estilo de vida. Hoy en día el diagnóstico de las enfermedades que afectan a la mayoría de la población es de gran importancia y cada día se realizan nuevos estudios para poder conocer cómo llegar de manera más rápida a un diagnóstico precoz y sobretodo sin tener que usar técnicas invasivas. En la siguiente revisión bibliográfica, se trata de dar una serie de información que se ha recogido de estudios recientes sobre el cáncer oral y su diagnóstico, a través de biomarcadores orales, que se pueden encontrar en biofluidos de pacientes que puedan padecer esta enfermedad. Los biomarcadores son características que pueden identificar una enfermedad o un fármaco deseado en un tratamiento, y observar cómo va el desarrollo de este en el tejido. Como resultado podremos observar que estos biomarcadores son de gran ayuda en el diagnóstico precoz de cáncer oral, obtener un mejor pronóstico.

Palabras Clave: Biomarcadores Orales, Cáncer Oral, Factores de Riesgo, Tabaquismo

ABSTRACT

Cancer is a problem of public health that affects a large part of the population. Oral cancer has a high incidence within the classification of types of cancer. The main risk factors to develop this disease are tobacco and alcohol accompanied by a bad lifestyle. Nowadays, the diagnosis of the diseases is very important because it affects the majority of the population and new studies are revealed every day in order to know how to arrive more quickly at an early diagnosis and above all without having to use invasive techniques. In the following bibliographical review, the aim is to provide a series of information that has been gathered from recent studies of oral cancer and its diagnosis through oral biomarkers, which can be found in biofluids of patients who may suffer from this disease. Biomarkers are characteristics that can identify a disease or a desired drug in a treatment, and observe its development in the tissue. As a result we can see that these biomarkers represent a big help in the early diagnosis of oral cancer, obtaining a better prognosis.

Key Words: Oral Biomarkers, Oral Cancer, Risk factors, Smoking

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. JUSTIFICACIÓN	2
2. MARCO TEORICO	4
2.1. BIOMARCADORES DE CÁNCER.....	4
2.2. LA VANGUARDIA DE LOS BIOMARCADORES	8
2.3. TIPOS DE BIOMARCADORES	9
2.4. ONCOGÉNESIS.....	15
2.5. PRE CÁNCER.....	16
2.6. CÁNCER BUCAL.....	18
2.7. FACTORES DE RIESGO	20
2.8. INCIDENCIA DE CÁNCER BUCAL.....	21
2.9. PREVENCIÓN Y DIAGNOSTICO PRECOZ	23
2.10. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	24
2.11. CÁNCER ORAL ENFERMEDAD GENÉTICA.....	27
3. OBJETIVOS	29
3.1. OBJETIVO GENERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4. CONCLUSIÓN	30
4.1. DISCUSIÓN.....	30
4.2. RECOMENDACIONES.....	31
5. REFERENCIAS	33
6. ANEXOS	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años han existido cambios que conllevan un riesgo en el área de la salud para la población, incrementando las enfermedades crónicas que se asocian a malas costumbres, produciendo la enfermedad con el paso del tiempo. El tabaquismo produce efectos a largo plazo que pueden llegar a ser perjudiciales, sobretodo en la cavidad oral, situando a este hábito como una necesidad de prevención urgente. El consumo de este estupefaciente se asocia a la nicotina que a diferencia que otras drogas no solo afecta a las personas que la consumen, sino también a las personas que las rodean convirtiéndolas en fumadoras pasivas. (Traviesas, et al, 2011, Pp:258)

Consumir tabaco principalmente como el cigarrillo, es uno de los mayores factores de riesgo de salud pública. Los principales consumidores de tabaco, se encuentran entre los 15 años, perteneciendo a un tercio de la población, siendo esta una de las principales causas de muerte. Se dice que para el 2030, más del 80% de las muertes se darán en países desarrollados, sin embargo en países como Nigeria no responden de manera adecuada a la creciente epidemia de consumo, esto debido a los ingresos que se generan por esta droga, siendo beneficiosos para el país, dejando sin importancia a las enfermedades. (Fawibe y Shittu, 2011, Pp:201)

Es importante recalcar que las enfermedades que afectan a la población por el consumo de tabaco preexistentes son de gran variedad y a cada una afecta de manera distinta a la persona, es por eso que se debe conocer el comportamiento de las células epiteliales dentro de la cavidad bucal, realizando estudios que sean de suma importancia, teniendo un panorama más claro del cáncer y nuevas enfermedades.

En 2008 en Cuba la tasa cruda de cáncer de labio, cavidad bucal y faringe en el hombre fue de 9,2 por 100000 habitantes, en la mujer es de 2,5 por 100000 habitantes ocupando el quinto lugar dentro de las diez primeras localizaciones. El 95% de pacientes con carcinoma bucal son fumadores inveterados, por lo que son 4 veces más propensos en padecer neoplasia. (Miranda, Fernandez, Garcia, Rodriguez, y Trujillo, 2010, Pp. 383)

Una manera práctica de poder llegar a un diagnóstico rápido y sencillo del cáncer es a través de la saliva, varios auxiliares de diagnóstico se han desarrollado, o actualmente se encuentran en desarrollo. Dentro de la saliva se han encontrado biomarcadores, que pueden detectar el cáncer donde se reflejan como en enfermedad como estado fisiológico del cuerpo humano, por lo que podría llegar a ser fiable para la detección temprana de cáncer bucal. Desde finales de los 90 hasta la fecha, se han realizado más de 40 estudios de investigación que se han publicado considerando que más de 100 componentes diferentes de la saliva se han sugerido como posibles biomarcadores de cáncer bucal. (Cheng, Terry, y Wright, 2014, Pp 1)

1.2. JUSTIFICACIÓN

La revisión bibliográfica nos ayuda a recopilar una serie de información existente y nueva, ayudando así a poder determinar la importancia del cáncer bucal y su temprana detección, tomando en cuenta que existen muchos grandes desencadenantes entre ellos el más importante el tabaco. Por ejemplo se realizó un estudio en china donde se habla del consumo de tabaco y alcohol; que dada por su larga tradición en el consumo de estos dos estupefacientes, el Global China en el 2010, encuestó a fumadores obteniendo como resultados que el consumo de tabaco y alcohol aumentó en los hombres en un 35,09 hasta 39.6% en mujeres de 2,58% a 4,5%. El consumo de estupefacientes es un aporte para que se desarrolle un crecimiento en el número de células cancerígenas, lo que puede llegar a ser un carcinoma de células escamosas. (Wang, et al. 2015. Pp. 141)

Esta investigación se encuentra enfocada en estudiar biomarcadores de cáncer oral que pacientes consumidores o no consumidores de tabaco contengan en la saliva, pudiendo observar cual es la incidencia de estos en este sustrato bucal.

Se realizó un estudio en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, donde se llegó a detectar moléculas salivales y se han presentado algunos biomarcadores como CD44 salivar soluble, salival Cyfra 21-1, polipéptido tejido anti-gen y CA125 que se han propuesto en este estudio como marcadores de cáncer oral. Sin embargo, no existe un solo biomarcador para la identificación temprana de esta enfermedad, sino que se necesita múltiples biomarcadores candidatos para llegar a un diagnóstico de alta precisión. (Elashoff, et al, 2012, Pp. 665)

Con el propósito de llegar a un diagnóstico precoz de precancer o cáncer oral, cada vez existen nuevos estudios y técnicas, entre ellos el uso de biomarcadores, para observar la recurrencia de cáncer oral, todo esto para llegar a optimizar los tratamientos que sean necesarios. Para poder aumentar la precisión de pronóstico se concluyó que el uso de marcadores genómicos y clínicos ayudan a un diagnóstico preciso y rápido en cuanto a cáncer oral. (Shafana, A y Uwanthika, G. 2017. Pp: 110)

2. MARCO TEORICO

2.1. BIOMARCADORES DE CÁNCER

Los biomarcadores orales son características que se miden como indicadores de procesos biológicos normales, patológicos o como una respuesta a fármacos ante algún tratamiento. El término pertenece a una referencia de una sola especie molecular, presentes en muestras en pacientes con una determinada condición o enfermedad. Chimenos, definió que son procesos carcinogénicos que pueden estar agrupados por familia de crecimiento tumoral, supresión tumoral, angiogénesis, invasión tumoral, células superficiales, intracelulares y derivados del ácido araquidónico. (Madera, 2013, Pp. 294-295)

El Diccionario de cáncer define a un biomarcador como una molécula biológica, que se encuentra en la sangre u otros fluidos corporales, tejidos y se presenta como un signo de un proceso normal o patológico. También se puede usar para ver cómo es la respuesta del cuerpo ante un fármaco en algún tipo de tratamiento. Se llama también a un biomarcador, marcador molecular o moléculas de firma. (Mishra y Verma, 2010, Pp: 191)

Se da la importancia a un biomarcador oral, por la determinación a revelar aspectos de detección de enfermedades, la respuesta terapéutica individual de algún fármaco o el control del mismo, también el descubrimiento de agentes terapéuticos nuevos y su aplicación en diferentes enfermedades. (Martín y Ballesteros, 2011, Pp: 116)

Los biomarcadores orales se usan para evaluaciones individuales en varios trastornos, incluyendo la distinción de trastornos benignos entre los tejidos malignos. Los biomarcadores pueden ser clasificados sobre la base del estado de enfermedad, en predictivo o de pronóstico. Un biomarcador de pronóstico es aquel que informa sobre un probable cáncer, se pueden presentar como

mutaciones genéticas, polimorfismos de genes, varianza en el número de copias de DNA e inestabilidad de los telómeros. (Zhu,Q, et al. 2017. Pp: 215)

Para poder encontrar un biomarcador se debe aislar al mismo de la matriz compleja en la que se encuentra, reconociéndolo con sus características, estableciendo si se encuentra en estado de salud o de enfermedad, esto se realiza dentro de los fluidos biológicos, donde existen numerosas sustancias, como son proteínas y péptidos, estos se van modificando con el tiempo, lo que cada vez se vuelve un reto en tratar de buscar a un biomarcador. Dentro del control de salud y enfermedad de una muestra, es importante buscar una molécula que puede servir como biomarcador, donde se desea buscar compuestos como proteínas con diferentes características. Muchos marcadores se usan a diario para el diagnóstico de varias enfermedades, con sustancias como la orina, mediante técnicas de espectrofotometría ultravioleta-visible, fluorescencia, fotometría de llama u otros métodos inmunoanalíticos. Para poder investigar a nuevos biomarcadores se necesita estudiar varias sustancias biológicas como son el suero, la orina o tejidos humanos, primero utilizando especímenes de animales como son los ratones, como un estudio que se realizó para el cáncer de mama, para posteriormente realizar el mismo estudio en seres humanos. (Martin y Ballesteros, 2011, Pp: 116-117)

Un biomarcador puede ser una molécula que se secreta por un tumor, o una respuesta específica del cuerpo a la presencia de cáncer. Los biomarcadores que pueden encontrarse con técnicas no invasivas, que son recolectados por biofluidos como son la saliva y ayudan diagnóstico y pronóstico de cáncer, son marcadores genéticos, epigenéticos, proteómicos, glicómicos e imagenológicos. Los marcadores de diagnóstico pueden presentarse en cualquier etapa del cáncer, o muchas veces pueden ser específicos para una etapa, tejido, seguimiento o edad de la muestra. (Perez, 2017, Pp: 309)

- Genéticos: En varios genes los principales marcadores de DNA son los polimorfismos de nucleótidos únicos, incluyendo XRCC1, ATM, p53, que son enfermedades cancerígenas que aparecen en pulmón cabeza y cuello. La mutación en los nucleótidos de DNA en promotores tumorales,

supresores tumorales, ciclos celulares y genes relacionados con la reparación del DNA, se asocian con el pronóstico y diagnóstico de varios tipos de cáncer, aunque no se han establecido aún sus usos médicos.

- Epigenéticos: En la carcinogénesis es importante la modificación epigenética de ácidos nucleicos y proteínas. Una de las mejores modificaciones epigenéticas es el silenciamiento génico por metilación de CpG que se caracteriza por el grado de metilación en el tejido de cáncer de próstata y en saliva en aquellos tumores malignos orales, que se encuentren implicados en lesiones severas.
- Proteómicos: Es importante reconocer que un oponente principal para poder encontrar un biomarcador dentro de un fluido son las proteínas, estos biomarcadores a base de proteínas son marcadores importantes en el DNA o basados en el RNA. Los marcadores de proteínas influyen en vías moleculares en células transformadas y normales, por lo tanto estos biomarcadores están más cerca de poder llegar a un diagnóstico de una enfermedad y su progresión.
- Glicómicos: Este tipo de biomarcadores son más estables que los de RNA y los proteicos, ya que son marcadores más adecuados para estudios epidemiológicos, donde la población puede enriquecerse para identificar a aquellos que son propensos a desarrollar cáncer. La glicosilación y profiling-O de moléculas de proteínas en residuos de serina y treonina N-ligados por MALDI-TOF y ionización por electrospray, en suero son enfoques importantes para detectar biomarcadores de este tipo.
- Imagenológicos: Técnicas no invasivas o exámenes físicos no siempre son suficientes para la detección temprana de cáncer. Métodos actuales de imagen como los Rayos X, tomografía computarizada (TAC), ultrasonido, imágenes de radionúclidos y resonancia magnética, se usan para el diagnóstico de cáncer y también para observar en que estadio se encuentra la enfermedad, sirve también para determinar la eficacia de la terapia que se está usando contra el tipo de cáncer. Un tipo de cáncer que ha disminuido con la ayuda de este tipo de método de

biomarcadores es el cáncer de mama, disminuyendo de manera notable con el uso de este método por imagen. (Mishra y Verma, 2010, Pp: 193-196)

Existen cuatro categorías de biomarcadores tales como:

- En Salud normal - IL-8, IL-1 beta
- Biomarcadores en general pertenecientes a la enzima glicolítica lactato deshidrogenasa (LDH)
- Específicos para cáncer S100P mRNA
- Cáncer Oral 80HdG y MDA.

Las características que debe tener un biomarcador, para considerarse como tal son las siguientes:

- Debe ser de un producto de tejido neoplásico, que se detectará en la etapa inicial de la enfermedad.
- El biomarcador debe encontrarse en una enfermedad, en este caso en cáncer oral, en niveles donde su cantidad pueda ser notable.
- Para poder obtener el biomarcador, debe extraerse de manera definitiva, sin lesionar el área u órganos adyacentes.
- Debe estar disponibles en el fluido corporal, consiguiéndose de cualquier tejido que sea de manera accesible simple, y no necesite cirugía para su extracción.
- Debe estar proporcionalmente relacionado con el tamaño del tumor, el comportamiento biológico o progresión de la enfermedad.
- Debe tener vida media relativamente corta, así como mostrar los cambios temporales en la carga tumoral.
- Debe presentarse estandarizado, reproducible y cuantitativamente fiable. (Rahman, et al, 2018, Pp. 3)

2.2. LA VANGUARDIA DE LOS BIOMARCADORES

Se han realizado estudios, donde se demuestra que el tejido cancerígeno ha demostrado tener una disminución de niveles de glucosa y glutamina, mientras que los niveles de lactato se elevan, esto quiere decir que el tejido consume glucosa y produce lactato, se conoce como el efecto Warburg. También metabolitos como la valina, ácido láctico y fenilalanina, todos estos al combinarse producen una precisión satisfactoria, sensibilidad, y especificidad, que se pueden distinguir en cáncer o pre-cáncer oral. (Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, Politis, 2018. Pp. 6)

Se realizó un estudio comparativo, donde se escogió a 117 personas que padecían cáncer, en este grupo de pacientes, se realizó muestras histopatológicas, para observar que grado presentaban y si se expresaba el biomarcador para expresión de tabaco ki-67. Se realizó tinción celular y las células que se teñían de manera inmunohistoquímica positiva, se las subdividió en bajo índice de etiquetado (LI) y alto índice de etiquetado, usando valor de corte como el 50%. Se obtuvo como resultado que un total de 108 pacientes de cáncer oral mostró expresión LI alta para ki-67 y nueve mostraron expresión ki-67 LI bajo. (Padma, Sundaresan, Kalaivan, y Thilagavathi, 2018. Pp: 3)

Se realizó un estudio donde se desea indagar acerca de la importancia de encontrar nuevos biomarcadores, que nos ayuden con el diagnóstico temprano de cáncer oral, entre estos se encontró al biomarcador NGAL. Se determinó que una de las causas principales por el que se puede producir cáncer oral es el consumo de tabaco. Llegando a la conclusión que el carcinógeno del tabaco desempeña un papel clave en la regulación de la expresión de NGAL, esto tratando las células SAS con diferentes concentraciones de agentes carcinógenos modificando la expresión para este biomarcador. (Monisha, et al. 2018. Pp: 13)

Uno de los cánceres que más se producen en la cavidad oral son el carcinoma oral de células escamosas (CCCA) y también el carcinoma de células escamosas en la orofaringe (OPSCC). El consumo de tabaco y alcohol, son

factores principales para que este tipo de cáncer en la cavidad oral se produzca. Se menciona que en Estados Unidos se ha reducido el consumo de estos estupefacientes, teniendo como resultado una disminución completa de e incidencia del CCCA, a diferencia del OPSCC que ha aumentado, sobretudo en los pacientes jóvenes, esto se atribuye principalmente a la infección por el virus del papiloma humano, que tienen tasas positivas de mas de 90% positivo en OPSCC. (Tao, et al. 2018 Pp: 4)

2.3. TIPOS DE BIOMARCADORES

2.3.1. miR-21

Es considerado un oncomir, por lo tanto es altamente expresado en varios tipos de cáncer. Se considera un biomarcador potencial en detección, progresión y supervivencia en cáncer de lengua. Se realizó un meta análisis donde se describe que este se asocia con una pobre supervivencia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

2.3.2. miR-21-3p

Biomarcador que juega un rol importante en la metastásis y se sobreexpresa en cáncer oral.

2.3.3. miR-31

El aumento de expresión de este marcador se observó en las primeras etapas de cáncer oral sin metástasis. Se engloba como un resultado del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

2.3.4. miR-133a-3p

Por este biomarcador se puede llegar a suprimir la proliferación e invasión de cáncer oral.

2.3.5. *miR-139-5p*

Potencial biomarcador oral para detectar cáncer de lengua con la disminución de su expresión. (Zeljic, et al, 2018)

2.3.6. *Anexina 1 y peroxirredoxina 2*

Estos biomarcadores solo se obtienen en pacientes que presentan cáncer oral y se obtiene por método de electroforesis.

2.3.7. *Queratina 10 (CK10)*

Se presenta en casos de leucoplasia oral que son inmunopositivos para CK10, se obtuvo por método de 2DE.

2.3.8. *IL-8*

Biomarcador que se expresó con altos niveles en pacientes que padecían cáncer oral, se obtuvo por método de ELISA.

2.3.9. *Proteína de la tetranectina*

Este es una sub-expresión de la proteína tetranectina, se presenta en carcinoma oral metastásico de células escamosas, obtenido con el método del de 2 dimensiones.

2.3.10. *IL 8, IL-1B, dusp1, HA3, OAZ1, S100P, SAT*

Se expresa significativamente en cáncer oral, este se encuentra en el Genoma Humano.

2.3.11. *IL 8, IL-1 beta*

Estos biomarcadores se expresaron significativamente con niveles elevados en pacientes con carcinoma de células escamosas orales.

2.3.12. *IL-6*

Se presentó en niveles altos de expresión en leucoplasia oral y cáncer oral.

2.3.13. *Antígeno de Cáncer 125*

Biomarcador que se expresó con niveles altos en cáncer oral.

2.3.14. *CA-50, CEA*

Niveles altos significativos, en tumores malignos.

2.3.15. *Metaloproteinasa (MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3)*

Biomarcadores salivales que se expresan en pacientes con carcinoma de células escamosas, se extrajeron por método de matriz e inversa cuantitativa y PCR.

2.3.16. *Chemerin y MMP-9*

Ligado a enzimas, es un biomarcador salival que se encontró en el carcinoma de células escamosas orales distintivo de lesiones malignas.

2.3.17. *Cristalina SA-1*

Biomarcador expresado en el cáncer bucal

2.3.18. *Transferrina*

Los niveles en cáncer oral eran elevados, su extracción es por método de electroforesis, MALDI TOF, MS, Western blot, ELISA.

2.3.19. *ALDH (Aldehído deshidrogenasa)*

La actividad de este biomarcador es mayor en carcinoma de células escamosas, extraído por método fluorimétrico.

2.3.20. *ADA (La adenosina desaminasa)*

Mayores niveles de ADA en carcinoma de lengua, este es un biomarcador de DNA

2.3.21. *ECAD, TMEFF2, MGMT*

Biomarcadores que al combinarse tienen alta sensibilidad y especificidad para detectar carcinoma oral de células escamosas. Categorizado como biomarcador de DNA

2.3.22. *ARN, SAT, OAZ1, H3F3A, DUSP, S100P*

Cuando los niveles de estos biomarcadores se encuentran elevados significativamente existe cáncer oral, se extrae por método de PCR microarray.

2.3.23. *Glucocorticoides cortisol*

Se presentaba un alto nivel de este biomarcador en pacientes con carcinoma de células escamosas en la orofaringe, en comparación de pacientes fumadores, bebedores o con leucoplasia.

2.3.24. *Células de Apoptosis*

El número de estas células fue significativamente menor en el carcinoma oral de células escamosas.

2.3.25. *Miosina y actina*

Los valores de sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores eran elevados para distinguir lesiones orales pre-malignas y malignas. (Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)

2.3.26. *Ki-67, PCNA, ciclina D y CENP-F*

Se usaron como células de marcadores de proliferación para el cáncer oral. El marcador Ki-67 se expresa en todas las fases del ciclo celular, conocido por su grado histopatológico y comportamiento biológico de tumor. (Padma, Sundaresan, Kalaivan, y Thilagavathi, 2018, Pp. 2)

2.3.27. *TNF α*

Se han realizado estudios donde se demuestra que los altos niveles de este marcador en plasma, aparece en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Se describe como un promotor endógeno de cáncer mediante la activación de Nf- κ B, que es factor transcripcional y se expresa por diferentes células tumorales. (Schiegnitz, et al, 2017, Pp.4-5)

2.3.28. *CD-47*

Biomarcador fiable para predecir la progresión de una lesión precancerosa y cáncer bucal, actuando como marcador de auto para los macrófagos protegiendo células fagocíticas. (YE, X, et al. 2018. Pp: 9075)

2.3.29. *Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL)*

Se observó expresión de este biomarcador en tumores que se proliferan en cavidad oral, sobretodo en estructuras como: mandíbula, mejilla, encía, labio, paladar y glándula parótida. (Monisha, J, et al. 2018. Pp: 11)

2.3.30. *SST*

Potencial marcador para pacientes con cáncer de laringe, con bajo riesgo. (Misawa,K, et al. 2018. Pp: 8)

2.3.31. *Hypermethylated ZNF582, PAX1*

Han demostrado ser biomarcadores eficaces en la detección de la displasia, cáncer oral y también para la recidiva de cáncer oral. (Zhu,Q, et al. 2017. Pp: 216)

2.3.32. *TGF-β1 rs1982073*

Aumenta la expresión de cáncer oral de células escamosas (OSCC), y este en combinación con HPV 16, puede aumentar el riesgo de una COCE. (Tao, et al. 2018 Pp: 4)

2.3.33. *circDOCK1*

Biomarcador de diagnóstico precoz y diana terapéutico para carcinoma oral de células escamosas. (Wang, L. Et al.2018. Pp: 965)

2.3.34. *Scd44*

Se cuantifica este biomarcador en pacientes con lesiones premalignas, queratosis del fumador, leucoplasia, linquen plano ulcerado o atrófico.

2.3.35. *Cyfra21-1, TPS, CA-125*

Se presentaron niveles elevados de estos biomarcadores en pacientes con cáncer oral, extraídos por método de ELISA

2.3.36. *M2BP, MRP14, CD59 catalasa y profilina*

La combinación de los cinco biomarcadores se observó una sensibilidad de 90%, y especificidad de 83% en la detección de cáncer oral de células escamosas, encontrándose en la saliva proteómica.

2.3.37. *Defensina-1*

Se encuentra niveles elevados de este biomarcador cuando existe carcinoma de células escamosas, y se reduce cuando se ha extraído el tumor, pero casi no se detecta en pacientes sanos o con adenocarcinoma, se extrae este marcador por HPLC, en la saliva.

2.3.38. *CEA, SCCA e IAP*

Cuando se combinan estos biomarcadores existe una sensibilidad de 69% y

precisión del 90,3% en diagnóstico de cáncer oral, se extrae por método de ELISA.

2.3.39. *SCC-Ag*

Este biomarcador se encuentra en pacientes con recidiva de lesiones cancerosas, se extrae por método de ELISA.

2.3.40. *SMAD4*

Con este biomarcador se puede encontrar la transformación maligna de leucoplasia oral, con una baja expresión en conjunto con infiltración estromal de linfocitos, se encontró por inmunohistoquímica. (Perez, 2017, Pp: 310-311)

2.4. ONCOGÉNESIS

En la Interfase se distingue el crecimiento normal de la célula, donde crece hasta alcanzar un tamaño determinado, para posteriormente continuar con la división celular, donde la célula se divide para formar dos células hijas, este proceso se conoce como mitosis. La mitosis se encuentra mediada por puntos de control y estos a su vez están regulados por proteínas. El cáncer es un complejo proceso que ocurre durante mucho tiempo. El DNA se puede ver bajo amenaza por varios factores citotóxicos y mutagénicos que dañan a las células. Las proteínas y genes que detectan y reparan el DNA son inactivados lo que produce que una célula mute y exista un crecimiento descontrolado de estas células descendientes, tomando en cuenta que la apoptosis también está inactiva, que es un proceso normal donde la célula que se ha dañado se pueda eliminar. La proliferación de células normales se da por factores de crecimiento externo de su alrededor, a diferencia de las células neoplásicas donde existe una reducida dependencia, esto se debe a que los oncogenes producen estimulación propia. Se menciona en numerosas observaciones que las células tumorales comparten cambios fisiológicos, que se denominan capacidades adquiridas, como son: generar sus propias señales mitóticas, evitar su apoptosis, invadir y metastatizar. La oncogénesis consta de tres

etapas: Iniciación, promoción y progresión. Los oncogenes encargados de la homeostasis celular son genes supresores de tumores y genes reparadores de DNA, al parecer en el cáncer estos genes se encuentran alterados. La proteína P53 es responsable de detener temporalmente el ciclo celular, para reparar daños moleculares y bioquímicos en células que estén dañadas, así como también inactivar la apoptosis que puede llegar a una transformación maligna. (Antón, Pérez, 2015, Pp. 248-249)

El desarrollo de cáncer, se da por una célula que se encuentra en la primera etapa de la carcinogénesis que progresa a la hiperplasia y a través de varios grados de displasia a carcinoma in situ, y finalmente, invasivo y carcinoma metastásico. Se ha planteado la hipótesis de que el daño del DNA, puede resultar del acortamiento de los telómeros, alternativamente a través de las horquillas de replicación atascadas como resultado de la señalización del factor de crecimiento excesivo siguiendo la mutación del gen oncogén. (Parkinson, 2018, Pp. 106)

La carcinogénesis es un mecanismo donde se desarrolla una neoplasia maligna, algunos mecanismos moleculares que están involucrados en el desarrollo de cáncer son marcadores como: antiapoptótico bcl-2, el prapoptótico caspasa 3 y el marcador de proliferación celular Ki-67, estos biomarcadores nos ayudan con un diagnóstico en los diferentes estadios de cáncer. (Antón, Pérez, 2015, Pp. 248-249)

2.5. PRE CÁNCER

Al hablar de precáncer, es un término que se refiere a presentaciones clínicas que pueden ser potencialmente malignas y posteriormente transformarse en cáncer. El precáncer oral tiene varias formas de presentación, clínicamente los que se llaman transtornos potencialmente malignos, que se conocían como condiciones precancerosas, lo que puede producir en un futuro un cáncer como tal. (Antón y Pérez, 2015, Pp: 250)

Se ha definido a las lesiones displásicas como un proceso neoplásico, de

proliferación celular neoplásica, no invasiva. Al decir no invasiva, habla de que la proliferación celular se encuentra limitada a la membrana basal, lo que se refiere más a criterios de neoplasia intraepitelial. La displasia se divide en en dos grados alto y bajo:

A nivel celular la displasia de grado bajo, se presenta como una pseudoestratificación del epitelio glandular, con núcleos elongados, hipercromáticos, que se localizan en la membrana basal, con una escasa actividad mitótica.

Las lesiones de bajo grado a nivel morfológico, se observa con una lesión que afecta la proción superficial de la glándulas y a su longitud. Las glándulas se encuentran individuales, no ramificadas.

La displasia de grado alta a nivel celular se observa con un notable aumento en relación núcleo con el citoplasma, con núcleos grandes, vesiculares y nucléolos prominentes. La polaridad nuclear se pierde totalmente. La actividad mitótica es alta y se presenta mitosis atípica.

En la lesiones de alto grado en cuanto a sus alteraciones arquitectónicas se observan una afectación en el grosor de la mucosa. Las glándulas displásicas muestran una clara desestructuración, con gemaciones, las glándulas se pueden observar como ramificaciones y zonas con patrones cribiformes. (Madero y Nuñez, 2018, Pp:138)

Las lesiones neoplásicas se diferencian por ser anomalías que se distinguen por características arquitectónicas y citológicas. Algunas de las características citológicas que presenta una neoplasia son: el agrandamiento del núcleo, hipercromatismo, membranas nucleares irregulares, un aumento de la proporción núcleo.citoplasma, patrón de cromatida agrupada, múltiples nucleolos, elongación de núcleos, mitosis atípicas y citoplasma denso. Las características histopatológicas se presentan como expresión fenotípica en la pérdida de control de la proliferación y diferenciación celular, que regulan aspectos esenciales del crecimiento celular, que son resultados de mutaciones

en vías moleculares. Se conoce que muchas anomalías que suceden a nivel molecular conducen a la desregularización de la proliferación y diferenciación celular sucede antes de la expresión morfológica de la neoplasia. Por lo tanto no todas las lesiones neoplásicas muestran características morfológicas de displasia epiteliales. Alteraciones que se producen a nivel de DNA, control de ciclo celular y mutaciones de genes supresores de tumores como son p53 y p16, se producen en etapa inicial a la transformación neoplásica, antes que las características convencionales a la displasia epitelial. (Farias, et al, 2017, Pp: 1)

Según la OMS, la leucoplasia es un término, que se determinó para denominar manchas blancas en la mucosa oral. Alrededor de este tipo de lesión se ha demostrado que existe lesiones que se han manifestado como benignas en su mayoría, sin embargo estas no dejan de ser precursoras de cáncer bucal, son teorías que se tienen todavía en discusión, las cuales no tienden a presentarse como un diagnóstico. En Reino Unido, según el Centro de Precáncer y Cáncer, las leucoeritoplasia o lesiones que se presentan en combinación de manchas blancas y rojas pueden llegar a ser de alto riesgo, y el diagnóstico de estas generalmente llega a ser carcinoma in situ. La eritroplasia también se puede observar con lesiones rojas, pequeñas de apariencia granular, con ligera elevación, cuando estas se encuentran ulceradas pueden relacionarse con un alto riesgo de carcinoma in situ. (Alvarado y Restrepo, 2016, Pp: 175-176)

2.6. CÁNCER BUCAL

El cáncer es una neoplasia maligna de comportamiento agresivo, este afecta entre un 4 a 5% de todos los tumores, convirtiéndose en un problema de salud, ya que su incidencia en los últimos años ha aumentado y por ende su tasa de mortalidad. (Martinez, Preciado, Montoya, Jimenez, y Posada, 2010, Pp: 82). En los últimos años se observó un incremento de cáncer bucal en personas de un rango de edad entre 30 y 40 años de edad, predominando los tumores en la cavidad bucal y la lengua. (Escalona, 2015, Pp. 226)

Cuando existe una displasia epitelial se asocia con la presencia de una leucoplasia bucal que es una lesión precancerosa que tiende a ser maligna. Para poder determinar los grados de displasia epitelial se usan marcadores biológicos, como son, el AcM anti p53. En nuevos modelos de génesis tumoral se observa que los protooncogenes los cuales estimulan el crecimiento de los genes supresores y células de inhiben la proliferación celular cuando se encuentra en condiciones normales, lo que produce que se inactiven la célula produce una transformación neoplásica. (Castro, et al, 2012, Pp: 20)

La mayoría de neoplasias en la boca son carcinomas de células escamosas que la mayoría se encuentran en los bordes laterales de la lengua, labios en piso de boca, con mayor tasa de supervivencia, mientras que las que se localizan en la lengua y la encía tienen baja tasa de supervivencia. Se pueden encontrar otros tipos histológicos como son: melanomas, linfomas, carcinomas basales, lesiones metastásicas etc. El consumo de alcohol y tabaco son responsables del 75% de las neoplasias bucales. (Laplace, et al, 2013, Pp. 484)

Al hablar de cáncer se puede decir que el cáncer bucal representa un 2% de los casos registrados, un 30% al hablar de tumores de cabeza y de estos el 90% con carcinomas de células escamosas; 10% representa tumores en glándulas salivales, sarcomas, linfomas, tumores ontogénicos, melanomas y lesiones metastásicas. En Francia, India, Pakistán y Brasil, se encontraba asociado con el consumo de brebajes. El 2013 en Cuba, 6,5 fue la tasa de cáncer de labio, cavidad bucal y faringe fue de por 100000 habitantes. Es importante recalcar que el cáncer no se desarrolla en regiones accesibles, lo que hace que se llegue a su diagnóstico en estadios avanzados. (Cruz, Niño, Batista, y Miguel-Soca, 2016, Pp. 128)

Uno de los cáncer que más afecta a la cavidad oral es el carcinoma de células escamosas, el cual muestra un complejo proceso de desarrollo, de varias etapas, esto implica varios factores ambientales y genéticos, entre ellos la importancia del papel de consumir alcohol y tabaco, que cada vez pone a estos

como los factores principales para que este tipo de cáncer se produzca. En China existe un problema crónico de tabaquismo, considerando que el consumo de cigarrillos y alcohol se da más en hombres que de mujeres, esto ayudó a realizar un estudio donde se pudo llegar a la conclusión de que cada vez más es mayor en consumo de estos estupefacientes, lo que produce que la incidencia de carcinoma de células escamosas sea alta. (Wang, Xu, Wang, Liu, y Wang, 2015, Pp: 141)

El cáncer es una enfermedad que más causan morbilidad y mortalidad, se registran alrededor de mas de 10 millones de nuevos casos y 6 millones de muertes por año en todo el mundo. Mas de 20 millones de personas viven con un diagnóstico de cáncer, y la mitad de esta cifra se encuentran en países de desarrollo. Se estima que alrededor del 43% de muertes de cáncer se deben al consumo de tabaco, dietas poco saludables, consumo de alcohol, sedentarismo e infecciones. El consumo de tabaco es la causa principal de cáncer en la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñón entre otros. (Peterson, 2009, Pp. 454)

2.7. FACTORES DE RIESGO

Existen factores que hacen que el paciente tenga un mayor riesgo de desarrollar un cáncer entre estos se puede mencionar el envejecimiento, el hábito de fumar, el alcohol, alimentación, entre otros. Existen autores que obtienen un 35,9% de riesgo de cáncer bucal en el grupo de 60 años y más, con la frecuencia más alta de consumo de tabaco un 34% siguiendo por el consumo de alimentos muy condimentados y calientes y exposición solar con 12,6 y 7% . El consumo del cigarrillo es un factor de alto riesgo para padecer cáncer bucal, se ha planteado que las personas que lo consumen tienen 3 veces más riesgo de padecer cáncer. (Mendoza, Ordaz, Abreu, Romero, y Garcia, 2013, Pp. 24)

Es de conocimiento global que los principales factores de riesgo en cáncer oral, son el tabaco y el alcohol, independiente del tipo de estos, si el consumo se asocia puede llegar a tener reacciones sinérgicas. Existen regiones donde

masticar tabaco o betel son hábitos comunes, lo que desempeña un papel importante en la carcinogénesis oral. (Cancela , et al, 2010, Pp:1)

En países de desarrollo como la India, existe una creciente incidencia con altas tasas de mortalidad por cáncer de células escamosas, esto debido a la falta de conocimiento de factores etiológicos que son comunes, como el consumo de tabaco, alcohol, mascar betel o tabaco, infección por virus del papiloma humano (VPH), mala alimentación y la incorrecta higiene de prótesis dentales. Estos ayudan a efectos carcinogénicos para el crecimiento de cáncer oral o desarrollar trastornos premalignos como leucoplasias, eritroplasias, palatinicotina o fibrosos en la mucosa oral que pueden llegar a ser malignas. (Panda, et al, 2017, Pp:156)

2.8. INCIDENCIA DE CÁNCER BUCAL

El cáncer oral provoca una morbilidad y mortalidad significativa, este tipo de cáncer se produce con mayor frecuencia en labios y lengua. Esta enfermedad suele presentarse en poblaciones con bajo nivel socioeconómico. Según la Organización Mundial de la Salud estima que existe un estimado de 529.000 de casos nuevos de cáncer oral y de faringe, estimando más de 300.000 muertes al año, producto del cáncer oral. A nivel mundial en el año 2012, se registraron 300.383 casos de cáncer de labio y cavidad bucal, más de la mitad de los casos fueron localizados en Asia. Existen reportes donde mencionan que dos tercios de los casos a nivel mundial pertenecen a países con ingresos bajos, mayormente en Asia del Sur, mientras que en India se producen entre una quinta a cuarta parte de los casos registrados. (Zhu,Q, et al. 2017. Pp: 214)

Los principales problemas de salud pública, son las enfermedades crónicas, esto se debe al nuevo estilo de vida, donde incluye alimentación rica de azúcar, falta de ejercicio físico y el consumo de tabaco y alcohol. Las enfermedades bucales se encuentran asociadas a este nuevo estilo de vida, este se considera el principal problema de salud pública ya que su incidencia y prevalencia es alta en la mayoría de las regiones del mundo. Las investigaciones han

demostrado que existen aproximadamente 120 enfermedades sistémicas que se originan desde la cavidad bucal, ya que se asocian a enfermedades como cáncer, xerostomía, neumonía, bacteremia, problemas de corazón, diabetes, entre otras. (Alvarado, Restrepo, 2016, Pp. 169)

Un estudio realizado en E.E.U.U, menciona que 3 de cada 100 personas padecen de cáncer orofaríngeo, casi lo mismo en Argentina siendo de 3 a 5 de cada 100 personas que padecen de lesiones tumorales bucales. Un país que se encuentra en séptimo lugar la lista de localización de tumores es Cuba, en el año de 1970. Si se compara con el año 2011, la tasa de mortalidad se incrementa al 23,8%, con una razón de por cada tres hombres una mujer. (Rodríguez, et al, 2014, Pp. 644)

En Holguín, Cuba, se encuentra entre las primeras localizaciones en padecer cáncer bucal con un 31,5%, incrementando en relación con el 2007, afectando más al sexo masculino. (Verdecia, Alvarez, y Parra, 2014, Pp. 47)

En cuanto a la distribución de pacientes con lesiones cancerígenas según la edad, el grupo que se encuentra más afectado fue entre los 19 a 59 años, representando el 74,3% de una muestra de 35 pacientes remitidos de la consulta del programa de detección de cáncer, predominando el sexo femenino para un 54% de casos remitidos. (Rodríguez, et al, 2014, Pp. 647)

Se realizó un estudio de cáncer en cavidad oral, donde nos dice que este tipo de cáncer no se encuentra bien documentada, ya que no se describe completamente de acuerdo a la anatomía que pertenece, ya que este generalmente se agrupa en subsitios de la orofaringe. Se realizó tanto en países en desarrollo como en países desarrollados, con tasas de incidencia estandarizadas por edad específica de cáncer oral, calculando entre el periodo de 1998 a 2002. Como resultados se obtuvo que las tasa más altas pertenecen a Pakistán, India y Francia, como altos factores de riesgo, sin embargo se realizó el estudio en la Ciudad de Quito – Ecuador, con una incidencia menor para cáncer oral. (Cancela, M, et al. 2010. Pp: 359)

En Quito-Ecuador existe una baja incidencia de cáncer, teniendo tasas ajustadas de 1.1 en hombres y 0,6 en la mujer. En la provincia de Manabí, teniendo en cuenta la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-0 140-146, refleja que entre los 10 cánceres más comunes se encuentra en hombres de acuerdo al registro de cáncer regional, esto se puede deber a una baja incidencia o a un registro por falta de dato primario, es decir no se lleva un control minucioso de pacientes que padecen de esta enfermedad. (Alvarado y Restrepo, 2016, Pp:170)

2.9. PREVENCIÓN Y DIAGNOSTICO PRECOZ

Se diagnostica definitivamente cáncer oral, cuando se realiza una biopsia para permitir hacer un estudio anatomopatológico. Las herramientas que se usan como coadyuvantes para la biopsia son el azul de toluidina o la tinción con solución de lugol, lo que permite delimitar la zona a realizar la exéresis, también la citología exfoliativa o biopsia por aspiración o por raspado. Sin embargo los avances tecnológicos son cada vez mejores, y predecibles para el diagnóstico del cáncer, con marcadores tumorales que pueden ser detectados y medidos con las más modernas técnicas de inmunohistoquímica. (García y Bascones, 2009, Pp. 246)

Se puede llegar al diagnóstico de cáncer oral, utilizando electroferesis capilar, que es una herramienta que nos ayuda a la separación de biomoléculas, que pueden ser: aminoácidos, ácidos orgánicos, iones inorgánicos, carbohidratos, material genético, fármacos, entre otros. Los resultados generalmente pueden presentarse en minutos, y solo se requiere una pequeña cantidad de la muestra. (Magaña, J. Arenas-Sordo, M y Gomez, R. 2009. Pp 946).

El tiempo de vuelo de masas metabólicas basada en espectrometría, es una técnica de diagnóstico, que tiene una alta especificidad analítica, se puede aplicar y practicar de una manera fácil, al trabajar con moléculas grandes o pequeñas. (Martín, M y Ballesteros, M. 2011. Pp 115-116)

Se ha considerado que la saliva es un recurso valioso al momento de la recolección de biomarcadores potenciales de enfermedades orales y sistémicas, sobretodo en el caso de cáncer oral. Se han identificado y cuantificado alrededor de más de 3.700 proteínas en la saliva. Al tener un estudio a profundidad de cada una de las proteínas que se encuentran en la saliva, se puede llegar a identificar biomarcadores específicos para cada enfermedad que se presenta en la cavidad, sobretodo en cuanto al diagnóstico de cáncer bucal, que nos ayuda al seguimiento de la enfermedad, pronóstico y a su vez un correcto tratamiento y a tiempo. (Hsiao, Y. Et al. 2017. Pp: 4)

Se realizó un estudio para diagnóstico de linfoma plano y cáncer de células escamosas, recogiendo muestras de saliva de 3 a 5 ml, en tubos de 15 ml Falcon, que este libre de RNasa, para luego añadir RNasa inhibidor / RNA later, que es un reactivo de estabilización de RNA. Inmediatamente las muestras se congelaron y se almacenaron a -80°C hasta la extracción de ARN. Del sobrenadante se extrae miRNA, esto con la ayuda de un kit de mirVana, llevando a cabo los pasos de acuerdo al fabricante. En las muestras de saliva se deseaba analizar los niveles de miR-21, en los diferentes pacientes encontrando mayor nivel en pacientes con cáncer de células escamosas en comparación a los pacientes con linfoma plano, con y sin displasia. (Mehdipour, M. Et al. 2018. Pp: 2-3)

2.10. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de cáncer oral empieza cuando el paciente o a su vez el profesional detecta algún tipo de lesión intra o extra oral, la cual está acompañada de dolor o malestar. El profesional debe investigar algunas características que han cambiado con el tiempo a través del examen clínico. Casi el 90% de los cánceres orales son el carcinoma de células escamosas, estos surgen en las capas epiteliales de la cavidad oral. En las últimas tres décadas, las tasas de supervivencia de cáncer oral han mejorado, manteniéndose entre el 50 y 60%, que es uno de los índices más bajos para los principales tipos de cáncer. Se han realizado estudios acerca de la

detección temprana del cáncer oral, sin embargo no se obtienen buenos resultados, en cuanto a un diagnóstico temprano. (Boguspour y Goldstein, 2018, Pp: 800)

Actualmente se estudian y se conocen nuevas técnicas no invasivas para la recolección de datos, para así efectuar un correcto diagnóstico a tiempo. Sin embargo esto sigue en estudio, lo que nos lleva a realizar técnicas invasivas para recoger una muestra de la lesión, estudiarla e identificar su diagnóstico. La biopsia es un procedimiento de carácter invasivo, que nos sirve para llegar a un diagnóstico preventivo y en algunos casos terapéuticos, usándolo en pacientes donde no se observa una mejora con el tratamiento que está realizando o también cuando no se conoce con exactitud la etiología del cuadro. La muestra que se recoge es procesada en función al tipo de tejido que se obtiene, se manda a analizar en un laboratorio, donde el especialista en el tema nos describirá los hallazgos histopatológicos, lo que ayuda al tratante a llegar a un diagnóstico. Es necesario que la muestra que se va a recolectar sea un fragmento sea de un tamaño considerable, que permita una visualización correcta de la lesión y regiones adyacentes a la misma, pero que no incluya extraer un área completa. (Huanca, 2012, Pp:1198)

Se realizó un estudio, donde se realizó biopsia para poder llegar a un diagnóstico, a todos los pacientes se les trató con anestesia general, luego se definió el área que se iba a extraer con un margen de seguridad de 1 cm alrededor del tumor. En la piel del cuello se hizo una insición elevando un colgajo. Se prepararon los margenes, entonces se inyectó en la zona fluorescente ICG, para posteriormente ser resecado intraoralmente sin dañar a la lesión. El ICG se colocó como polvo estéril, que es soluble en agua, esta solución es preparada 10 minutos antes de la aplicación a una dosis de 0,5 mg peso del paciente en 2 ml. Se eligieron al menos 5 sitios de inyección y con la ayuda de una cámara infrarroja se usó para representar ganglios linfáticos ICG-marcado e inmediatamente se observaron los ganglios linfáticos centineles fueron identificados por luz fluorescente. Después los ganglios fueron

marcados y enviados para una evaluación histopatológica con el resto de la muestra que se recogió. (Al-Dam, et al, 2018, Pp: 4-5)

Se realizó un examen sistemático de los casos de biopsias orales de trastornos histopatológicos orales premalignos y condiciones de carcinoma de células escamosas que se recibieron en el Departamento de Patología MGMCRI, del 2013 a 2016, analizando las características clínicas, brutas, siendo así procesadas las biopsias. Se realizaron bloques de parafina, se seccionaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se llevó a cabo un examen microscópico de luz detallado, y se registraron como resultados énfasis en los diferentes trastornos histopatológicos orales premalignos y grados de carcinoma. Se clasificó los trastornos premalignos de acuerdo a las directrices establecidas por la OMS en 2005, en leucoplasia oral y fibrosis oral submucosa, mientras que el carcinoma se clasificó según la clasificación de Broders en células escamosas en: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. (Uma, Tirou, Dhananjay y Apoorvalakshmi, 2017, Pp: 17)

Para el cáncer oral existen varias opciones de tratamiento, y estos dependen del tamaño y localización del tumor principal, el estado de los ganglios linfáticos, si existe presencia o ausencia de metástasis o incluso si el paciente desea o no someterse al plan de tratamiento. Es importante considerar que cuando se diagnostica a tiempo este tipo de cáncer su tratamiento puede tener un éxito del 80%, mientras que si se diagnostica en estadios avanzados se puede observar que el éxito de este baja a un 35%. Para tratar esta enfermedad se debe tratar de preservar la máxima cantidad de estructura sana posible. El tratamiento principal para este cáncer es la cirugía y la radioterapia, usándolos por separado o combinados, y en estadios avanzados se usa quimioterapia.

El principal tratamiento de elección en cuanto a cáncer de cabeza y cuello es la radioterapia, esto puede ser solo o combinado con cirugía o a su vez con quimioterapia. La dosis va a depender totalmente de la localización y del tipo

de tumor, generalmente la dosis para este tipo de cáncer llega hasta 50-70 Gy, una vez al día por 5 días a la semana, de 5 a 7 semanas. (Antón y Pérez, 2015, Pp: 253-254)

Uno de los tratamientos de elección para el cáncer oral, es la radioterapia sola o asociada a cirugía o quimioterapia, es el primer tratamiento de elección para los tumores que se presentan en cabeza y cuello. El problema con este tipo de tratamiento es que puede presentar efectos adversos como, la mucositis oral, osteoradionecrosis y xerostomía. Un evento conocido por la radioterapia es la ototoxicidad. Se realizó un estudio donde se demuestra que luego de la radioterapia se puede presentar otitis externa maligna, que se desarrollan principalmente en la población anciana parecida de diabetes, que ha sido sometida a este tratamiento. (Eguchi, et al, 2018, Pp: 1)

2.11. CÁNCER ORAL ENFERMEDAD GENÉTICA

El cáncer está implícito en una serie de etapas, las cuales implica acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, en genes clave que son regulatorios. El proceso de la carcinogénesis empieza por una hiperplasia epitelial, siguiendo a displasia y termina como una lesión maligna, que precede con síntomas en la mucosa de la cavidad bucal.

Los genes que se encuentran implícitos en la carcinogénesis son los oncogenes y genes supresores tumorales. En el cáncer el principal mecanismo en el aspecto genético son la sobreexpresión de oncogenes y el silenciamiento de genes supresores tumorales. Sin embargo el estudio de estos cada vez es más complejo debido a la interacción entre los genes y los factores ambientales, por lo que pide que aún se siga con investigaciones más profundas. (Miguel, Niño, Batista, y Miguel, 2016, Pp:131)

Los genes que son supresores de los tumores funcionan controlando el crecimiento celular en la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la adhesión celular y la reparación de DNA. Un gen de cáncer es sobreexpresado en esta enfermedad en el gen receptor de crecimiento epidérmico. Regiones genéticas

con secuencias de DNA son polimorfismo de un nucleotido, que no afectan la secuencia de aminoácidos y tampoco provocan efectos adversos en personas normales, pero son marcadores de predisposición a enfermedades o se usan para identificar pacientes genéticamente idénticos. Algunos polimorfismo genéticos como citocromo P4501A1, genes de glutatión S transferasa y de glucosiltransferasa 1^{a7} incrementan el riesgo de cáncer al consumir tabaco. La inestabilidad genética juega un papel importante en la etiología del cáncer bucal sobretodo en pacientes no fumadores ni bebedores o en adultos jóvenes. (Batista, Niño, y Borrego, 2014, Pp: 741)

Virus en el DNA o RNA, pueden inducir a que exista tumores malignos. Entre estos virus están el papiloma virus, virus del simio 40, adenovirus, que son capaces de inducir a la transformación neoplásica, esto por la composición de DNA proviral y la activación de secuencias largas y repetidas del virus o que las secuencias virales se fusionen, por consiguiente existirá una producción de proteínas nuevas. (Miguel, Almaguer, Ponce, Sales, y Perez, 2007, Pp: 1)

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

- 3.1.1. Diferenciar los tipos de biomarcadores para el diagnóstico de cáncer bucal, en pacientes consumidores de tabaco.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1. Definir que es cáncer oral y conocer sus estadios
- 3.2.2. Definir un concepto claro acerca de que es un biomarcador,
- 3.2.3. Distinguir como se logra su obtención y donde se puede localizar
- 3.2.4. Identificar biomarcador de cáncer oral de acuerdo al estadio
- 3.2.5. Identificar biomar según el tipo de cáncer oral
- 3.2.6. Conocer las características específicas de cada biomarcador que nos ayude a llegar a una diagnóstico de cáncer oral
- 3.2.7. Sintetizar información de la importancia de estudios recientes para el diagnóstico precoz, control y tratamiento de cáncer oral.

4. CONCLUSIÓN

4.1. DISCUSIÓN

Para concluir se puede añadir que el cáncer oral es una enfermedad que afecta a la mayoría de la población mundial, esto debido a múltiples factores etiológicos. El cáncer oral que más se conoce hasta el momento es el carcinoma de células escamosas que afecta a las principales áreas de la mucosa bucal. Hoy en día un diagnóstico precoz en cualquier enfermedad es crucial, es por eso que es necesario conocer mayor cantidad de métodos para llegar a este, pudiendo obtener con este un buen pronóstico y brindando el mejor tratamiento.

Uno de los mayores factores de riesgo para que se produzca cáncer oral es el consumo de tabaco y alcohol, y aún peor si se realiza una combinación de estos lo que produce una sinergia en el sistema produciendo mayor cantidad de células cancerígenas con el tiempo, se inactiva la apoptosis lo que no permite que esas células dañadas puedan morir, haciendo que muten y convirtiéndolas en malignas. A pesar de que la mayoría de la población conoce los riesgos que puede producir este tipo de estupefacientes, aún se sigue consumiendo, es por eso que se lleva a cabo esta investigación teniendo en cuenta que pueden existir técnicas de diagnóstico precoz para personas que consuman estos tóxicos.

Hoy en día las investigaciones llegan mucho más allá, tratando de encontrar nuevas estrategias que no sean invasivas para el diagnóstico de esta enfermedad. Las técnicas diagnósticas que aún se usan, son muy invasivas, y la mayoría lesiona órganos o tejidos adyacentes, ya que para realizar un estudio es necesario marcar áreas de seguridad extendiendo la muestra a extraer, dejando algún tipo de daño tanto en la morfología en donde se extrae la lesión como en el estado psicológico del paciente. Existen nuevas técnicas de diagnóstico que brindan al paciente la seguridad de conocer si es que

padece algún tipo de enfermedad con la ayuda de algún marcador con solo una muestra de saliva.

Estudios recientes demuestran que la citología exfoliativa, exámenes de sangre acompañadas de una serie de métodos son la mejor opción al momento de extraer biofluidos del cuerpo para obtener así biomarcadores que son esenciales para el diagnóstico precoz. Muchos de estos son específicos y tienen una alta sensibilidad para los diferentes estadios de la enfermedad o el tipo de cáncer oral que presenta el paciente. Es por eso que innovar con estas nuevas técnicas es algo que se debería realizar hoy en día que ayude así a esa parte de la población que desea encontrar un tratamiento y sobretodo una cura rápida para el cáncer oral. Ya que como se conoce el cáncer como tal no presenta síntomas hasta que se presente en una etapa avanzada, estas nuevas técnicas ayudan a encontrar rápido la lesión y combatirla en estadios tempranos.

4.2. RECOMENDACIONES

En Ecuador la incidencia de cáncer oral en realidad no es un problema de salud pública, esto quiere decir que los estudios que se realizan han demostrado que menos del 30% de la población podría padecer cáncer oral, sin embargo estos estudios son realizados no en estadios tempranos sino más bien cuando la enfermedad o el cáncer oral han avanzado, y poder tratarlo en esta etapa es más complicado teniendo malos pronósticos. Sin embargo no por que los porcentajes sean bajos se puede hablar de que no sea importante instaurar nuevos procedimientos para el diagnóstico precoz.

El Ministerio de Salud Pública en el Ecuador habla de un diagnóstico precoz cuando el paciente ya presenta síntomas, es decir alguna molestia dolor o en el caso de cáncer oral cuando presenta algún tipo de patología en la cavidad oral, sin embargo si el paciente ya llega a presentar síntomas implica que la enfermedad a avanzado demasiado y que hablar de un tratamiento que pueda curar en sí la enfermedad es casi imposible. Es por eso que se cree que es importante, concientizar a las autoridades y hacer conocer las estadísticas que

queremos que no se incrementen cada vez, sino por el contrario, que el cáncer oral en el Ecuador no sea una de las principales enfermedades que se desean combatir.

Uno de los mayores defectos que tiene el área de la Salud en el Ecuador es no conocer nuevas técnicas para diagnóstico, así como es importante concientizar a la gente acerca de consumir tabaco, también es importante enseñar a la población de que en el caso de que no se lleve un buen estilo de vida, es importante realizarse siempre algún tipo de pruebas diagnósticas para evitar que se presente esta enfermedad y no cuando ya se encuentre en estadios avanzados.

5. REFERENCIAS

- Al-Dam, A., Precht, C., Barbe, A., Kohlmeier, C., Hanken, H., Wikner, J., y otros. (2018). Sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy in patients with oral squamous cell carcinoma using Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 1-22.
- Alvarado, A., & Restrepo, M. (2016). Cáncer bucal aproximaciones teóricas. *Revista Científica Dominio de las Ciencias*, 2, 167-185.
- Antón, M. P. (2015). Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Avances en Odontoestomatología*, 31(4), 247-259.
- Batista, K., Niño, A., & Borrego, Y. (2014). Factores de riesgo genéticos de cáncer bucal. *Correo Científico Médico de Holguín*, 18(4), 740-743.
- Boguspour, N., & Goldstein, L. (2018). Oral Cancer Diagnosis: from biopsy to metabolomics. *EC Dental Science*, 17(6), 800-803.
- Cancela, M., Voti, L., Guerra-Yi, M., Chapuis, F., Mazuir, M., & Curado, M. (2010). Oral Cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Oral Cavity Cancer Incidence*, 357-367.
- Castro, Z., Rodríguez, I., Miranda, J., Calzado, E., Rodríguez, T., & Fernández, M. (2012). Histopathological relation of epithelial dysplasia to p53 oncoprotein in oral leukoplakia. *Revista Cubana de Estomatología*, 49(1), 20-29.
- Cheng, Y., Terry, R., & Wright, J. (2014). A review of research on salivary biomarkers oral cancer detection. *Clinical and Translational Medicine*, 3(3), 1-10.
- Cruz, P., Niño, A., Batista, K., & Miguel-Soca, P. (2016). Risk factors for oral cancer. *Revista Cubana de Estomatología*, 53(3), 128-145.
- Eguchi, T., Basugi, A., Kanai, I., Miyata, Y., Nasuno, T., & Hamada, Y. (2018). Malignant external otitis following radiotherapy for oral cancer. *Medicine*, 97(21), 1-3.

- Elashoff, D., Zhou, H., Reiss, J., Wang, J., Xiao, H., Henson, B., y otros. (2012). Prevalidation of Salivary biomarkers for oral cancer detection. *American Association for Cancer Research*, 21(4), 664-672.
- Escalona, R. (2015). Histopathological diagnosis of the oral cancer in "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital. *MEDISAN*, 19(2), 223-228.
- Farias, D., Aitken, J., Reyes, M., Ortega, A., Urzua, B., Jara, L., y otros. (2017). Alteraciones genéticas de la mucosa oral hacia la transformación maligna. *Acta Oodntológica Venezolana*, 55(2).
- Fawibe, A., & Shittu, A. (2011). Prevalence and characteristics of cigarette smokers among undergraduates of the University of Ilorin, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 14(2), 201-205.
- Garcia Garcia, V., & Bascones Martinez, A. (2009). Update in oral cancer. *Odontoestomatol*, 25(5), 239-248.
- Hsiao, Y., Chu, L., Chen, Y., Chi, L., Chien, K., Chiang, W., y otros. (2017). Variability assessment of 90 salivary proteins in intra-day and inter-day samples from healthy donors by multiple reaction monitoring-mass spectrometry. *Clinical Proteomics Journal*, 1-35.
- Huanca, S. (2012). Biopsia Bucal. *Revista de Actualización Clínica*, 25, 1198-1202.
- Kaur, J., Jacobs, R., Huang, Y., Salvo, N., & Politis, C. (2018). Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clin Invest Oral*, 1-8.
- Laplace, B., Legra, S., Fernandez, J., Quiñones, D., Piña, L., & Castellanos, L. (2013). Oral diseases in the elderly. *LAPLACE PEREZ*, 17(4), 477-488.
- Madera, A. (2013). Biomarcadores de cáncer oral en saliva. *Av. Odontoestomatol*, 29(6), 293-302.
- Madero, J., & Nuñez, M. (2018). Cáncer digestivo visto desde la dinámica: lesiones planas de la mucosa gastrointestinal y displasia. *Revista 16 de Abril*, 57(268), 135-144.

- Magaña, J., Arenas-Sordo, M., & Gomez, R. (2009). La electroforesis capilar como una nueva estrategia en la medicina y el diagnóstico clínico. *Rev. Med. Chile*, 137, 946-956.
- Martin, M., & Ballesteros, M. (2011). Espectrometría de masas y análisis de biomarcadores. *Sección Departamental de Química Analítica, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid.*, 113-168.
- Martinez, E., Preciado, A., Montoya, S., Jimenez, R., & Posada, A. (2010). Clinical-histopathology features of oral squamous cell carcinoma in Medellin, Colombia. *47(1)*, 81-95.
- Mehdipour, M., Shahidi, M., Manifar, S., Jafari, S., Mashhadi, F., Barati, M., y otros. (2018). Diagnostic and prognostic relevance of salivary microRNA-21, -125a, -31 and -200a levels in patients with oral lichen planus - a short report. *CrossMark*, 1-6.
- Mendoza, M., Ordaz, A., Abreu, A., Romero, O., & Garcia, M. (Julio-agosto de 2013). Intervención educativa para la prevención del cáncer bucal en adultos mayores. *Revista de Ciencias Médicas*, 17(4), 24-32.
- Miguel, P., Almaguer, A., Ponce, D., Sales, H., & Perez, H. (2007). El cáncer una enfermedad genética. *Correo Científico Médico de Holguín*, 11(3).
- Miguel, P., Niño, A., Batista, K., & Miguel, P. (2016). Factores de riesgo de cáncer bucal. *Scielo*, 53(3), 128-145.
- Miranda, J., Fernandez, L., Garcia, G., Rodriguez, I., & Trujillo, E. (2010). Patients referred by the program for detection of bucal cancer. Stomatology faculty of La Habana, 1999-2006. *Revista Cubana de Estomatología*, 47(4), 381-391.
- Misawa, K., Mima, M., Imai, A., Mochizuki, D., Misawa, Y., Endo, S., y otros. (2018). The neuropeptide genes SST, TAC1, HCRT, NPY and GAL are powerful epigenetic biomarkers in head and neck cancer: a site-specific analysis. *Clinical Epigenetics*, 1-10.
- Mishra, A., & Verma, M. (2010). Cancer biomarkers: Are We ready for the prime time? *cancers*, 2, 190-208.
- Monisha, J., Kishor, N., Padmavathi, G., Banik, K., Bordoloi, D., Devi, A., y otros. (2018). NGAL is downregulated in oral squamous cell carcinoma

- and leads to increased survival, proliferation , migrations, and chemoresistance. *Preprints*, 1-29.
- Padma, R., Sundaresan, S., Kalaivan, A., & Thilagavathi, R. (2018). Assesment of Histopathological Grade and Ki-67 expression in tobacco and non-tobacco habitual buccal mucosa cancer. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 1-7.
- Panda, S., Kar, A., Dash, S., Behera, P., Satphaty, B., Smanataray, S., y otros. (2017). Differential diagnosis of oral malignant and premalignant lesions by exfoliative cytology with emphasis on demographic factors. *International journal of medical research professionals*, 3(4), 156-159.
- Parkinson, E. (2018). Oral Cancer: Recent Developments and Future Challenges. *Springer International Publishing*, 105-118.
- Perez, H. (2017). Herramientas invasivas y no invasivas para el diagnóstico de cáncer oral. Revisión de la literatura. *Revista ADM*, 74(6), 308-314.
- Peterson, P. (2009). Oral Cancer prevention and control - The approach of the World Health Organization. *ELSEVIER*, 45, 454-460.
- Rahman, M., Siddika, F., Xun, S., Lin Liu, X., Shuang, M., & Fu Liang, H. (2018). Diagnosing oral squamous cell carcinoma using salivary biomarkers. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ J.*, 11, 1-10.
- Rodriguez, E., Santana, K., Fong, Y., Rey, Y., Jacas, M., & Quevedo , K. (2014). Assessment of the program of early detection of oral cancer . *Arch Med Camaguey*, 18(6), 642-655.
- Schiegnitz, E., Kammerer, P., Schon, H., Blatt, S., Berres, M., SagheB, K., y otros. (2017). Proinflammatory cytokines as serum biomarker in oral carcinoma - a prospective multi.biomarker approach. *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Plastic Surgery, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University.*, 1-19.
- Shafana , A., & Uwanthika, G. (2017). Critical analysis on the use of computational tools for the genomic analysis of oral carcinoma. *Proceedings of 7 International Symposium, SEUSL*, 105-112.
- Tao, Y., Sturgis, E., Huang, Z., Sun, Y., Dahlstrom, K., Wei, Q., y otros. (2018). A TGF-B1 genetic variant at the miRNA187 binding site significantly

- modifies risk of HPV16-associated oropharyngeal cancer. *International journal of cancer*, 1-25.
- Traviesas, E. M. (2011). It is necessary to quit smoking to prevent periodontal disease and other affections. *SCIELO*, 48(33).
- Uma, A., Tirou, A., Dhananjay, S., & Apoorvalakshmi, S. (2017). Premature centromere division in oral premalignant and malignant patient-A Cytogenetic biomarker. *SBV Journal of Basic, Clinical and Applied Health Science*, 1(1), 16-21.
- Verdecia, A., Alvarez, E., & Parra Julita. (2014). Mortality due to oral cancer in patients of Holguin Province. *Correo Científico Médico de Holguin*, 18(1), 45-55.
- Wang, L., Wei, Y., Yan, Y., Wang, H., Yang, J., Zheng, Z., y otros. (2018). CircDOCK1 suppresses cell apoptosis via inhibition of miR-196a-5p by targetting BIRC3 in OSCC. *Oncology Reports*, 39, 951-966.
- Wang, X., Xu, J., Wang, L., Liu, C., & Wang, H. (2015). The role of cigarette smoking and alcohol consumption in the differentiation of oral squamous cell carcinoma for the males in China. *Journal of cancer Reserch and Therapeutics*, 11(1), 141-145.
- YE, X., Wang, X., Lu , R., Zhang, J., Chen, X., & Zhou, G. (2018). CD47 as a potential prognostic marker for oral leukoplakia and oral squamous cell carcinomas. *Oncology Letters*, 15, 9075-9080.
- Zeljic, K., Jovanovic, I., Jovanovic, J., Magic, Z., Stankovic, A., & Supic, G. (2018). MicroRNA meta-signatureof oral cancer: evidence from a meta-analysis. *Upsala Jpurnal of Medical Sciences*, 1-8.
- Zhu, Q., Shang, Q., Hu, Z., Liu, Y., Li, B., Wang, B., y otros. (2017). Biomarkers in Molecular Epiology study of oral Squamous cell carcinoma in the Era of Precision. *Cancer Translational Medicina*, 3(6), 214-218.

6.ANEXOS

TABLA DE BIOMARCADORES ORALES

CATEGORÍA	BIOMARCADORES	MÉTODO DE EXTRACCIÓN	RESULTADOS	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
microARN	miR-21	Extracción en saliva	Es considerado un oncomir, por lo tanto es altamente expresado en varios tipos de cáncer. Se considera un biomarcador potencial en detección, progresión y supervivencia en cáncer de lengua. Se realizó un meta análisis donde se describe que este se asocia con una pobre supervivencia de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.	(Zeljic, et al, 2018)
microARN	miR-21-3p	Extracción en saliva	Biomarcador que juega un rol importante en la metastásis y se sobreexpresa en cáncer oral.	(Zeljic, et al, 2018)
microARN	miR-31	Extracción en saliva	El aumento de expresión de este marcador se observó en las primeras etapas de cáncer oral sin metástasis. Se engloba como un resultado del receptor del factor de crecimiento epidérmico.	(Zeljic, et al, 2018)
microARN	miR-133a-3p	Extracción en saliva	Por este biomarcador se puede llegar a suprimir la proliferación e invasión de cáncer oral.	(Zeljic, et al, 2018)

microARN	miR-139-5p	Extracción en saliva	Potencial biomarcador oral para detectar cáncer de lengua con la disminución de su expresión.	(Zeljic, et al, 2018)
Proteína	Anexina 1 y peroxirredoxina 2	Electroforesis	Estos biomarcadores solo se obtienen en pacientes que presentan cáncer oral.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	Queratina 10 (CK10)	2DE	Se presenta en casos de leucoplasia oral que son inmunopositivos para CK10.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	IL-8	ELISA	Biomarcador que se expreso con altos niveles en pacientes que padecian cáncer oral.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	Proteina de la tetranectina	2 Dimensiones	Este es una sub-expresión de la proteína tetranectina, se presenta en carcinoma oral metastásico de células escamosas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	IL 8, IL-1B, dusp1, HA3, OAZ1, S100P, SAT	Genoma Humano U133A, microarray, ELISA	Se expresa significativamente en cáncner oral.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	IL 8, IL-1 beta	ELISA, Luminex miltuanalito	Estos biomarcadores se expresaron significativamente con niveles elevados en pacientes con carcinoma de células escamosas orales.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	IL-6	ELISA	Se presento en niveles altos de expresión en leucoplasia oral y cáncer oral.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)

Proteína	Antígeno de Cáncer 125	ELISA	Biomarcador que se expreso con niveles altos en cáncer oral.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	CA-50, CEA	ELISA, inmuno-radiométrico	Niveles altos significativos, en tumores malignos.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	Metaloproteinasa (MMP-1, MMP-10, MMP-12, MMP-3)	PCR de transcripción y matriz e inversa cuantitativa	Biomardores salivales que se expresan en pacientes con carcinoma de células escamosas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	Chemerin y MMP-9	Ligado a enzima, ensayo de inmunoabsorción	Ligado a enzimas, es un biomarcador salival que se encontró en el carcinoma de células escamosas orales distintiva de lesiones malignas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	Cristatina SA-1	Láseres de desorción	Biomarcador expresado en el cáncer bucal	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	Transferrina	Electroferesis, MALDI TOF, MS, Western blot, ELISA.	Los niveles en cáncer oral eran elevados.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Proteína	ALDH (Aldehido deshidrogenasa)	Fluorimetro	La actividad de este biomarcador es mayor en carcinoma de células escamosas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
DNA	ADA (La adenosina desaminasa)	ELISA	Mayores niveles de ADA en carcinoma de lengua.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
DNA	ECAD, TMEFF2, MGMT	PCR, ECAD	Biomarcadores que al combinarse tienen alta sensibilidad y especificidad para detectar carcinoma oral de células escamosas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)

RNA	ARN, SAT, OAZ1, H3F3A, DUSP, S100P	Microarray, DNA	Cuándo los niveles de estos biomarcadores se encuentran elevados significativamente existe cáncer oral	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
DNA	Ki-67, PCNA, ciclina D y CENP-F	inmunohistoquímica	Se usaron como células de marcadores de proliferación para el cáncer oral. El marcador Ki-67 se expresa en todas las fases del ciclo celular, conocido por su grado histopatológico y comportamiento biológico de tumor	(Padma, Sundaresan, Kalaivan, y Thilagavathi, 2018, Pp. 2)
DNA	TNF α	Examen de sangre	Se han realizado estudios donde se demuestra que los altos niveles de este marcador en plasma, aparece en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Se describe como un promotor endógeno de cáncer mediante la activación de Nf-kB, que es factor transcripcional y se expresa por diferentes células tumorales.	(Schiegnitz, et al, 2017, Pp.4-5)
Inmunoglobulina	CD-47	Inmunofluorecencia	Biomarcador fiable para predecir la progresión de una lesión precancerosa y cáncer bucal, actuando como marcador de auto para los macrófagos protegiendo células fagocíticas.	(YE, X, et al. 2018. Pp: 9075)

RNA	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL)	Inmunohistoquímico	Se observó expresión de este biomarcador en tumores que se proliferan en cavidad oral, sobretodo en estructuras como: mandíbula, mejilla, encía, labio, paladar y glándula parótida.	(Monisha, J, et al. 2018. Pp: 11)
DNA	SST	Método quirúrgico	Potencial marcador para pacientes con cáncer de laringe, con bajo riesgo.	(Misawa,K, et al. 2018. Pp: 8)
miARN	Hypermethylated ZNF582, PAX1	Estudio Epidemiológico	Han demostrado ser biomarcadores eficaces en la detección de la displasia, cáncer oral y también para la recidiva de cáncer oral.	(Zhu,Q, et al. 2017. Pp: 216)
miARN-187	TGF-β1 rs1982073	Examen de sangre	Aumenta la expresión de cáncer oral de células escamosas (OSCC), y este en combinación con HPV 16, puede aumentar el riesgo de una COCE.	(Tao, Y. Et al. 2018 Pp: 4)
circRNA	circDOCK1	Cultivo de Células	Biomarcador de diagnóstico precoz y diana terapéutico para carcinoma oral de células escamosas.	(Wang, L. Et al.2018. Pp: 965)
DNA Y RNA	Scd44	ELISA	Se cuantifica este biomarcador en pacientes con lesiones premalignas, queratosis del fumador, leucoplasia, linquen plano ulcerado o atrófico.	(Perez, 2017, Pp: 310-311)

DNA Y RNA	<i>Cyfra21-1, TPS, CA-125</i>	ELISA	Se presentaron niveles elevados de estos biomarcadores en pacientes con cáncer oral.	(Perez, 2017, Pp: 310-311)
DNA Y RNA	<i>M2BP, MRP14, CD59 catalasa y profilina</i>	Saliva Proteómica	La combinación de los cinco biomarcadores se observó una sensibilidad de 90%, y especificidad de 83% en la detección de cáncer oral de células escamosas.	(Perez, 2017, Pp: 310-311)
DNA Y RNA	<i>Defensina-1</i>	HPLC en saliva	Se encuentra niveles elevados de este biomarcador cuando existe carcinoma de células escamosas, y se reduce cuando se ha extraído el tumor, pero casi no se detecta en pacientes sanos o con adenocarcinoma.	(Perez, 2017, Pp: 310-311)
DNA Y RNA	<i>CEA, SCCA e IAP</i>	ELISA	Cuando se combinan estos biomarcadores existe una sensibilidad de 69% y precisión del 90,3% en diagnóstico de cáncer oral	(Perez, 2017, Pp: 310-311)
DNA Y RNA	<i>SCC-Ag</i>	ELISA	Este biomarcador se encuentra en pacientes con recidiva de lesiones cancerosas	(Perez, 2017, Pp: 310-311)
DNA Y RNA	<i>SMAD4</i>	Inmunohistoquímico	Con este biomarcador se puede encontrar la transformación maligna de leucoplasia oral, con una baja expresión en conjunto con infiltración estromal de linfocitos.	(Perez, 2017, Pp: 310-311)

<i>Glucocorticoides cortisol</i>	<i>Glucocorticoides cortisol</i>	ELISA	Se presentaba un alto nivel de este biomarcador en pacientes con carcinoma de células escamosas en la orofaringe, en comparación de pacientes fumadores, bebedores o con leucoplasia.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Otro	<i>Células de Apoptosis</i>	Ensayo de TUNEL	El número de estas células fue significativamente menos en el carcinoma oral de células escamosas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)
Actina Salival	<i>Miosina y actina</i>	Espectrometría de masas	Los valores de sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores eran elevados para distinguir lesiones orales pre-malignas y malignas.	(Kaur, Jacobs, Huang, Salvo, y Politis, 2018, Pp 4-5)

