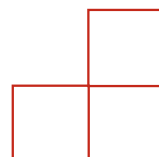


Grado en ODONTOLOGÍA
Trabajo Fin de Grado
Curso 2024-25

**BIOMARCADORES EN CARCINOMA ORAL DE
CÉLULAS ESCAMOSAS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Presentado por: Margot DE SOUSA ROQUES

Tutor: Mónica Paula LÓPEZ GALINDO



AGRADECIMIENTOS

Je dédie cette thèse à ceux qui ont été à mes côtés tout au long de ce parcours, leur soutien, leurs sacrifices et leur présence m'ont permis d'aller jusqu'au bout de cette aventure à Valence.

A mi tutora, Mónica Paula López Galindo, por sus consejos y su acompañamiento a lo largo de este proyecto. Gracias por su paciencia y confianza en mí, sobre todo por ofrecerme la posibilidad de publicar un artículo, que fue una fuente de motivación.

À mes parents, Frédéric et Marion, qui m'ont donné les moyens de réussir, en m'offrant tout ce dont j'avais besoin pour m'épanouir tant sur le plan personnel que professionnel. Votre présence et générosité m'ont permis de suivre mon chemin même si ça n'a pas toujours été facile. Vous avez toujours cru en moi, même quand j'avais des doutes. Aujourd'hui, je suis heureuse de pouvoir vous rendre fiers et c'est aussi grâce à vous, je vous aime.

À mon petit frère Julien, qui vit actuellement au Brésil et dont j'espère que ton expérience à l'autre bout du monde t'apportera autant de découvertes et de leçons de vie qu'elle m'en a apporté ici à Valence.

À Mila, mon chien, qui m'a manqué tous les jours pendant mes 6 ans ici, n'ayant pas pu la prendre car mon père l'aime plus qu'elle ne l'aime.

À mes grands-parents, Mamie Jeannine, Papi Daniel, Papi Michel et plus particulièrement à Mamie Léa, qui est une véritable source de sagesse et de réconfort. Elle a toujours été là pour moi, offrant son écoute et ses précieux conseils dans les moments où les situations étaient difficiles à gérer (donnant un peu de répit à ma mère). Je suis tellement reconnaissante de sa présence dans ma vie.

À mes oncles Sébastien, Pascal, et Morgan, pour l'humour que l'on partage et leur capacité à me faire rire pour tout et rien. À ma tante, toujours disponible dans n'importe quelle situation et pleine d'amour, qui sait donner sans compter.

Une pensée à Tonton Léo et son grand cœur qui nous a quitté pendant mes études nous laissant que des souvenirs positifs et à qui je pense régulièrement.

À mes amies rencontrées à Valence, qui sont devenues ma famille ici : Justine, Juliette et Camouch mes sœurs de cœur, Zoé (mon binôme de clinique enfant préféré, qui heureusement pour moi habite à 1 minute à pied de la clinique), Marie-Capucine (ma coloc du ski) et Divine (iconique, ne change jamais). Vous avez été à mes côtés dans les moments de

joie, de doute, de fatigue, de tristesse mais aussi dans les rires et les conneries. Merci d'avoir été là quand j'en ai eu besoin et merci d'être des amies en or, je repars avec plein de souvenirs que l'on racontera à nos enfants plus tard.

Et enfin, mon sang Marc même si tu ne m'ajouteras sûrement pas dans ta thèse (parce que tu es un gros flemmard pudique des sentiments), on a commencé ensemble et on finit ensemble après 6 ans où l'on s'est suivi en validant tous les deux l'année de prépa, on s'est bien motivé ensemble encore pour y arriver même si tu as fini par m'abandonner pour les garçons...

INDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT.....	3
3. PALABRAS CLAVES	5
4. INTRODUCCION	7
4.1 Generalidades.....	7
4.2 COCE	8
4.3 Clasificación de los estadios y grados de la COCE.....	10
4.4 Limitaciones de los métodos de diagnóstico tradicionales	12
4.5 Revolución en el diagnóstico del COCE gracias a los biomarcadores.....	13
5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	15
6. OBJETIVOS.....	19
7. MATERIAL Y MÉTODO	21
7.1 Identificación de la pregunta PICO	21
7.2 Criterios de elegibilidad.....	22
7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda	23
7.4 Proceso de selección del estudio.....	24
7.5 Extracción de datos	25
7.6 Valoración de la calidad	26
7.7 Síntesis de datos	27
8. RESULTADOS	29
8.1 Selección de estudios. Flow chart.....	29
8.2 Análisis de las características de los estudios revisados	33
8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	38
8.4 Síntesis resultados	40
9. DISCUCIÓN	43
10. CONCLUSIÓN	49
11. BIBLIOGRAFÍA.....	51
12. ANEXOS	55

1. RESUMEN

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas es un tumor agresivo que suele diagnosticarse en un estadio avanzado, lo que conlleva a una reducción significativa en el índice de vida. Los biomarcadores que se pueden investigar en fluidos corporales resultan de gran potencial para llevar a cabo el diagnóstico temprano, la valoración del pronóstico y el tratamiento de forma personalizada. Existen avances en el campo de las tecnologías moleculares que permiten identificar mejor los biomarcadores con el fin de aumentar la precisión del diagnóstico y la clasificación del cáncer. Además, los métodos de diagnóstico tradicionales tienen limitaciones para reconocer etapas tempranas y la variabilidad de los tumores. La adición de biomarcadores en la clasificación TNM puede mejorar la evaluación de los estadios y la predicción de los resultados clínicos, especialmente a nivel de metástasis y recidiva.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science sobre los biomarcadores en el COCE desde enero 2018 hasta diciembre de 2024.

Resultados: Este estudio incluye 10 estudios de biomarcadores en el carcinoma oral de células escamosas (CCEO), en los que participaron 1024 pacientes. Biomarcadores como Ki67, HSP60, survivina, E-cadherina y PD-L1 mostraron asociaciones con progresión tumoral, metástasis en ganglios linfáticos y mal pronóstico. El análisis combinado de estos biomarcadores con los criterios histopatológicos tradicionales podría mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación de los pacientes. Además, la identificación de biomarcadores metabólicos abre nuevas posibilidades para estrategias terapéuticas y diagnósticas personalizadas.

Conclusión: La identificación de biomarcadores enriquece el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del CEC, complementando la clasificación TNM de 2018. Estos biomarcadores están vinculados a variables clínicas importantes, como metástasis / supervivencia. La saliva para el diagnóstico precoz es prometedora, aunque la diversidad de métodos y la falta de

estandarización dificultan su adopción clínica. Se necesitan estudios multicéntricos para validar su integración en protocolos personalizados.

2. ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma is an aggressive tumor that is often diagnosed at an advanced stage, leading to a significantly reduced survival rate. Biomarkers that can be investigated in body fluids have great potential for early diagnosis, prognosis evaluation, and personalized treatment. Advances in molecular technologies are enabling better identification of biomarkers to increase the accuracy of cancer diagnosis and staging. Moreover, traditional diagnostic methods have limitations in recognizing early stages and variability of tumors. The addition of biomarkers in TNM classification may improve the evaluation of stages and the prediction of clinical outcomes, especially in terms of metastasis and recurrence.

Materials and methods: An electronic search was performed in PubMed, Scopus and Web of Science databases on biomarkers in the COCE was conducted from January 2018 to December 2024.

Results: This study includes 10 biomarker studies in oral squamous cell carcinoma (OSCC), involving 1024 patients. Biomarkers such as Ki67, HSP60, Survivin, E-cadherin and PD-L1 showed associations with tumor progression, lymph node metastases and poor prognosis. Combined analysis of these biomarkers with traditional histopathological criteria could improve diagnostic accuracy and patient stratification. In addition, the identification of metabolic biomarkers opens new possibilities for personalized therapeutic and diagnostic strategies.

Conclusion: The identification of biomarkers enriches the diagnosis, prognosis and treatment of ESCC, complementing the 2018 TNM classification. These biomarkers are linked to important clinical variables, such as metastasis/survival. Saliva for early diagnosis is promising, although the diversity of methods and lack of standardization hinder its clinical adoption. Multicenter studies are needed to validate their integration into personalized protocols.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Carcinoma
- II. Squamous cell
- III. Squamous Cell Carcinoma
- IV. SCC
- V. OSCC
- VI. Oral squamous cell carcinoma
- VII. Epidermoid carcinoma
- VIII. Mouth Neoplasms
- IX. Oral cancer
- X. Carcinoma oral
- XI. Cancer oral
- XII. Biomarkers
- XIII. Biomarker
- XIV. Tumor marker
- XV. Molecular marker
- XVI. Genetic marker
- XVII. Protein marker
- XVIII. Microrna
- XIX. Mirna
- XX. Epigenetic marker
- XXI. Salivary biomarker
- XXII. Serum biomarker
- XXIII. Diagnosis
- XXIV. Prognosis
- XXV. Early detection
- XXVI. Stratification
- XXVII. Therapeutic target
- XXVIII. Prognostic marker
- XXIX. Predictive marker

4. INTRODUCCION

4.1 Generalidades

Un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable (moléculas, genes, proteínas, etc.) que se utiliza para diagnosticar una enfermedad, evaluar su progresión, predecir su pronóstico y su respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en el carcinoma oral de células escamosas (COCE), los biomarcadores específicos pueden incluir moléculas detectables en la saliva, como IL-8 o CD44 (1,2).

Los biomarcadores desempeñan un papel esencial en:

- Diagnóstico precoz: permiten identificar los estadios iniciales de la enfermedad.
- Pronóstico: evaluando la agresividad y progresión del cáncer.
- Seguimiento terapéutico: ayuda a ajustar los tratamientos en función de la respuesta individual.
- Personalización de los tratamientos: predicción de respuestas específicas a las terapias (por ejemplo, biomarcadores de quimioterapia o radio-resistencia) (3).

Los biomarcadores ayudan a identificar características específicas de los tumores, como su potencial de proliferación y su grado de malignidad (4). Por ejemplo, CD44 y HIF-1 α se han identificado como marcadores pronósticos relacionados con la supervivencia a 5 años en pacientes con COCE (5).

Otro caso es la expresión de las proteínas P16 y Ki67 se correlaciona con el grado histológico y la agresividad tumoral en el COCE (4).

Los avances recientes incluyen:

- El uso de la saliva como fluido diagnóstico: no invasivo y económico para detectar biomarcadores como el ADN tumoral circulante o proteínas específicas.
- Tecnologías avanzadas: técnicas de secuenciación genética y análisis transcriptómicos/metabolómicos para identificar marcadores más precisos.

- Nueva generación de biomarcadores: integración de datos multiómicos para predecir mejor los resultados clínicos.

Los artículos destacan el uso de biomarcadores en la saliva y los avances en las técnicas multiómicas para identificar marcadores genéticos, transcriptómicos y proteómicos (1,2).

Los análisis proteómicos han permitido identificar biomarcadores que predicen el potencial metastásico del COCE en una fase temprana. Por ejemplo, las proteínas CAD y SOD2, combinadas con el grado histopatológico, han demostrado una alta sensibilidad y especificidad para predecir metástasis en los ganglios linfáticos (6).

4.2 COCE

El carcinoma oral de células escamosas es un cáncer que afecta a las células epiteliales escamosas y representa alrededor del 90% de los cánceres orales. Se caracteriza por tener crecimiento rápido y agresivo, a menudo asociado a metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico, y unas tasas de supervivencia global bajas, a menudo atribuidas a un diagnóstico tardío (3,7).

Cada año se producen aproximadamente 300 000 nuevos casos en todo el mundo, con una tasa de supervivencia variable en función del estadio de detección (8). En 2018, se diagnosticaron aproximadamente 350.000 nuevos casos de cáncer oral en todo el mundo, con más de 170.000 muertes. Es un cáncer frecuente con altas tasas de recurrencia, que alcanzan hasta el 76% en pacientes sometidos a tratamientos estándar (6).

Casi el 50% de los nuevos casos de COCE se diagnostican en un estadio avanzado (estadio IV), lo que hace que el tratamiento quirúrgico sea complejo (9). La tasa de supervivencia a 5 años es del 41% de media, pero puede alcanzar el 85% si se diagnostica precozmente (2,3).

Esta enfermedad está especialmente extendida en determinadas regiones geográficas, sobre todo en Asia y Sudamérica, donde los factores de riesgo del tabaco, alcohol o virus son muy frecuentes (8).

El COCE afecta principalmente a varones de entre 50 y 60 años, y suele ser poco frecuente en pacientes menores de 40 años. Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado un aumento de la incidencia del COCE en pacientes más jóvenes (4).

Factores de riesgo:

- Tabaco y alcohol: los principales responsables.
- Virus: Infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) (2,3). La infección por VPH con expresión de las proteínas P16 y Ki67 puede favorecer la proliferación y el crecimiento del COCE con mayor frecuencia (4).
- Predisposición genética y lesiones precancerosas (como la leucoplasia) (2,3) o mutaciones genéticas específicas como las que afectan al TP53 (9).

Los pacientes con COCE suelen presentar comportamientos clínicos heterogéneos (5). Las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales se consideran el principal factor de mal pronóstico en el COCE (6).

El COCE presenta una importante variabilidad clínica e histológica, que influye en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico. Los grados histológicos, que van desde los tumores bien diferenciados a los mal diferenciados, influyen mucho en el comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento. El diagnóstico tardío sigue siendo un obstáculo importante, que conduce a la recidiva regional o a metástasis a distancia (7,8).

Sin embargo, los pacientes con tumores del mismo grado histopatológico pueden tener un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento diferentes (6).

La clasificación TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis) sigue siendo una herramienta esencial para evaluar la extensión de la enfermedad y planificar el tratamiento (8). Es fundamental para evaluar:

- El estadio clínico: los estadios avanzados (T3/T4) se asocian a tasas de supervivencia significativamente reducidas.
- Grado histológico: indica el grado de diferenciación tumoral, influyendo en las opciones de tratamiento y en los resultados esperados (1,3).

El estadio TNM, en particular la profundidad de invasión de las células cancerosas en los tejidos circundantes (DOI = *Depth of Invasion*) y la afectación de los ganglios linfáticos, desempeña un papel crucial en la predicción del resultado clínico. El grado histológico, aunque de valor pronóstico limitado, sigue siendo un indicador complementario útil en la estratificación del riesgo y la elección de enfoques terapéuticos (8).

Los pacientes con metástasis de alto grado o en los ganglios linfáticos tienen una peor supervivencia global (6).

4.3 Clasificación de los estadios y grados de la COCE

El sistema TNM se utiliza para evaluar la extensión del cáncer basándose en tres parámetros: el tamaño del tumor primario y su diseminación local (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Esta clasificación es esencial para planificar el tratamiento y estimar el riesgo de recidiva (8).

Sin embargo, la clasificación de las metástasis ganglionares sigue presentando limitaciones (6).

La 8ª edición del año 2018 de la clasificación TNM introdujo dos cambios importantes: la profundidad de invasión (DOI), que se incluye en la categoría T, y la extensión del cáncer más allá del ganglio linfático (ECS = *Extracapsular Spread*), que se incorpora a la categoría N (8). Sin embargo, la clasificación actual es criticada por su incapacidad para estratificar eficazmente a los pacientes en función de su pronóstico, sobre todo al no tener en cuenta ciertos parámetros como el número total de ganglios linfáticos afectados o el tamaño de las metástasis ganglionares (10).

Tabla 1: Clasificación TNM actual (8ª edición, 2018) (8)

Estadificación del tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no evaluable
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm con DOI ≤ 5 mm.
T2	Tumor ≤ 2 cm con DOI > 5 mm y ≤ 10 mm, o tumor > 2 cm y ≤ 4 cm con DOI ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm o DOI > 10 mm
T4	T4a: - Labio: tumor que invade el hueso cortical, el nervio alveolar inferior, el suelo de la boca o la piel (mentón o nariz). - Cavity oral: tumor que invade el hueso cortical, el seno maxilar o la piel facial. T4b: Tumor que invade el espacio masticatorio, las apófisis pterigoides, la base del cráneo o que rodea la arteria carótida interna.
Estadificación de los ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Afectación ganglionar no evaluable
N0	Ausencia de adenopatías metastásicas
N1	Adenopatía ipsilateral única ≤ 3 cm sin extensión extracapsular
N2	N2a: Adenopatía ipsilateral única > 3 cm y ≤ 6 cm sin extensión extracapsular N2b: Múltiples adenopatías ipsilaterales ≤ 6 cm sin extensión extracapsular N2c: Adenopatías bilaterales o contralaterales ≤ 6 cm sin extensión extracapsular.
N3	N3a: Adenopatía > 6 cm sin extensión extracapsular N3b: Adenopatía con extensión extracapsular
Presencia de metástasis a distancia (M)	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

La integración de biomarcadores moleculares en las clasificaciones actuales podría mejorar significativamente la precisión y la estratificación de los pacientes (6).

La clasificación TNM es esencial para planificar el tratamiento, evaluar el riesgo de recurrencia y predecir la supervivencia de los pacientes (8). De hecho, un tumor avanzado en el sistema TNM suele asociarse a un mayor riesgo de recurrencia o metástasis, y un estadio avanzado se relaciona con una menor tasa de supervivencia (10).

Sin embargo, la estratificación TNM es insuficiente sin la adición de biomarcadores moleculares (9). La combinación de biomarcadores (CAD, SOD2) y grados histopatológicos ha mejorado considerablemente la capacidad de predecir las metástasis ganglionares (6).

Los grados histológicos se clasifican según el grado de diferenciación de las células tumorales:

- Bien diferenciadas: Las células tumorales se parecen mucho a las células normales.
- Moderadamente diferenciado: las células presentan características intermedias.
- Pobrementemente diferenciadas: las células tumorales son muy diferentes de las células normales (10).

El grado histológico es un factor determinante en las decisiones de tratamiento (8). Puede desempeñar un papel crucial en la predicción del comportamiento clínico del tumor: los tumores poco diferenciados suelen ser más agresivos y pueden ser menos sensibles a determinados tratamientos estándar, lo que se traduce en un peor pronóstico (10).

4.4 Limitaciones de los métodos de diagnóstico tradicionales

Los métodos convencionales, como el examen clínico, la biopsia y la histopatología, siguen siendo las herramientas estándar para el diagnóstico del COCE. Sin embargo, tienen limitaciones en términos de sensibilidad para detectar estadios tempranos o lesiones de baja malignidad (8). Además, no predicen la variabilidad observada en las respuestas al tratamiento y no captan todas las características críticas del tumor, como los biomarcadores moleculares (6).

La clasificación basada en el sistema TNM o en criterios histopatológicos (grados tumorales) presenta de importantes limitaciones. Estos métodos no captan parámetros biológicos críticos, como los marcadores moleculares, que influyen directamente en el

comportamiento tumoral. Esto reduce la capacidad de predecir con exactitud la agresividad tumoral y los resultados clínicos (7).

Las limitaciones de los métodos tradicionales pueden conducir a tratamientos no óptimos al subestimar las características agresivas. También pueden retrasar el diagnóstico de los estadios iniciales, lo que conlleva un retraso en el tratamiento y un empeoramiento del pronóstico (8).

Además, la clasificación errónea aumenta el riesgo de recurrencia y reduce la supervivencia global de los pacientes (6).

Los márgenes quirúrgicos considerados “sanos” según criterios histopatológicos pueden contener mutaciones moleculares que también favorecen la recidiva (9).

4.5 Revolución en el diagnóstico del COCE gracias a los biomarcadores

Los biomarcadores del COCE incluyen varias categorías:

- Genómicos: ADN tumoral circulante (ctADN), mutaciones genéticas como TP53.
- Proteómicos: proteínas derivadas del tumor (IL-8, CD44) (2) o proteínas implicadas en la pérdida de metástasis (CAD, SOD2, BST2, ITGB6, PRDX4) (6).
- Metabolómicos: Cambios en el metabolismo detectables en saliva o plasma.
- Inmunológicos: Citocinas inflamatorias y respuestas inmunitarias específicas. (3).

Por ejemplo, biomarcadores como HIF-1 α y CD44 se utilizan para predecir la supervivencia sin recidiva y evaluar el riesgo de recidiva local (5).

La combinación de biomarcadores y datos histopatológicos mejora la precisión de la estadificación y el pronóstico (6).

Por ejemplo, biomarcadores como el ctADN en saliva y plasma ofrecen herramientas para detectar el COCE, evaluar el estadio tumoral y predecir la respuesta al tratamiento. Gracias a los biomarcadores, los niveles de precisión, sensibilidad y especificidad son muy superiores a los de los enfoques tradicionales, sobre todo en las fases iniciales, y reducen la variabilidad de la interpretación clínica. Por ejemplo, el uso combinado de varios

biomarcadores salivales alcanza una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 85% (2).
Además, tienen mayor capacidad para predecir metástasis (6).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

Debido a la frecuencia del carcinoma oral de células escamosas (COCE) y las graves consecuencias para la salud pública, el estudio de los biomarcadores para su detección es muy importante. A pesar de los avances en los tratamientos de esta patología, todavía el COCE se asocia con frecuencia a un pronóstico desfavorable debido a un diagnóstico tardío y una rápida progresión.

La clasificación TNM, que sigue siendo una herramienta fundamental para evaluar la extensión del cáncer, presenta algunas limitaciones. Con todos los elementos útiles e informativos que proporciona esta clasificación sobre el crecimiento del tumor (T), la afección ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), no presta atención a algunos factores biológicos determinantes como el tamaño de las metástasis o el número de ganglios linfáticos afectados, lo que reduce la precisión del pronóstico.

Los biomarcadores son cruciales tanto para la detección temprana del carcinoma oral de células escamosas que por el análisis de su agresividad o por la predicción de respuesta al tratamiento y el seguimiento de la evolución del paciente. Permiten conocer el comportamiento de los tumores al definir cualitativamente ciertas características del tumor, tales como su capacidad proliferativa y su potencial maligno. Por ejemplo, se utilizan para la evaluación de supervivencia sin recurrencia los biomarcadores CD44 y HIF-1 α mientras que en las primeras etapas del COCE las proteínas CAD y SOD2 han sido útiles para el diagnóstico de su potencial metastásico. Así, la integración de biomarcadores en la práctica clínica permitiría, por lo tanto, mejorar la precisión del diagnóstico y un enfoque más personalizado para el tratamiento en función de las características biológicas específicas de cada paciente.

Mi trabajo se distingue de las investigaciones previas al centrarse en la incorporación de los biomarcadores dentro del marco de la última versión de la clasificación TNM, es decir, la octava edición. Esta nueva edición hace uso de criterios importantes como la profundidad de invasión (o DOI) en la categoría T y la extensión extracapsular (o ECS) en la categoría N, pero

como en todas las versiones anteriores, resulta ser insuficiente a la hora de estratificar bien a los pacientes porque no existe una consideración sistemática de los biomarcadores moleculares en la evaluación del pronóstico. Al enriquecer esta clasificación con el análisis de los biomarcadores, mi investigación intenta llenar este vacío con un enfoque más completo y exacto de la valoración del COCE y de esta manera, cambiar el manejo clínico de estos pacientes.

Este trabajo ofrecerá un análisis de las interacciones entre los biomarcadores y los criterios clínicos de la clasificación TNM, con el propósito de demostrar la utilidad de estos tipos de biomarcadores para hacer una mejor predicción de los resultados clínicos.

Asimismo, llamará la atención sobre que la saliva es un fluido rico en biomarcadores que permiten la detección de la enfermedad y la evaluación del pronóstico de manera más sencilla, menos invasiva y accesible.

La originalidad de este estudio reside también en el hecho de que se centra en tecnologías más innovadoras como el análisis multiómico y las técnicas avanzadas de secuenciación para el identificar nuevos biomarcadores y perfeccionar la estratificación de los pacientes. Este trabajo, sumado a los enfoques nuevos y datos clínicos e histopatológicos, permitirá un avance en la gestión del COCE, mejorando la orientación de los tratamientos y abriendo posibilidades para la detección temprana, personalización del tratamiento y mejora de los resultados clínicos.

JUSTIFICACIÓN ODS 3

El análisis de nuevos biomarcadores y su integración en el diagnóstico y en el pronóstico del carcinoma oral de células escamosas está en directa correlación con el ODS 3 que dice “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”.

Dentro de ese objetivo, podemos encontrar metas que se ocupan de la reducción de la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles y el fortalecimiento de la capacidad de los sistemas de salud para la prevención, el diagnóstico temprano y tratamiento eficaz de patologías oncológicas.

HIPÓTESIS

El uso de los biomarcadores en la clasificación TNM para el COCE ha demostrado mejorar la precisión del pronóstico, en particular, respecto a la metástasis en los ganglios linfáticos y la profundidad de invasión (DOI). Se propone que los biomarcadores con la clasificación TNM, permitirán una estratificación más precisa para el riesgo de recurrencia y metástasis.

Esta hipótesis es verificable mediante la correlación entre la presencia de estos biomarcadores en los fluidos biológicos y los parámetros clínicos del TNM. Se enfocará en los pacientes con COCE, evaluando la utilidad de los biomarcadores para predecir la evolución de la enfermedad y mejorar la precisión del diagnóstico y tratamiento.

Si la hipótesis resulta correcta, el objetivo será incorporarlos de manera rutinaria los biomarcadores en el manejo clínico del carcinoma oral de células escamosas. Esto permitiría precisar la clasificación TNM actual y mejorar la efectividad del tratamiento, aumentando la tasa de supervivencia en pacientes con COCE.

6. OBJETIVOS

Objetivo general

Investigar cómo la inclusión de biomarcadores específicos mejora el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico del COCE, especialmente en combinación con la clasificación TNM 8ª edición, 2018.

Objetivos específicos

1. Identificar los biomarcadores moleculares más relevantes para el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico del COCE.
2. Evaluar la asociación de estos biomarcadores con variables clínicas como metástasis ganglionares, estadios avanzados TNM y baja supervivencia, para determinar su capacidad predictiva en el estadio y grado tumoral.
3. Desarrollar un modelo diagnóstico que integre biomarcadores y características clínicas e histológicas del COCE, con énfasis en el uso de biomarcadores no invasivos, como la saliva, para el diagnóstico precoz.
4. Analizar cómo los biomarcadores pueden mejorar la elección del tratamiento más adecuado en el pronóstico y tratamiento temprano, validando paneles multibiomarcadores en estudios multicéntricos y su integración en protocolos personalizados de oncología oral.

7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) de 2020 que es la segunda edición (elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis). (11)

7.1 Identificación de la pregunta PICO

Para realizar una búsqueda de los artículos indexados publicado desde enero 2018 hasta diciembre 2024 sobre los biomarcadores en pacientes con COCE, se utilizaron las siguientes bases de datos:

- PubMed (United States National Library of Medicine)
- Scopus
- Web of Science

Esta búsqueda se realizó con el objetivo de responder a la siguiente pregunta:

¿En pacientes con carcinoma oral de células escamosas, la Identificación de biomarcadores específicos, comparada con los métodos clínicos e histopatológicos convencionales, mejora el diagnóstico, el pronóstico y el manejo terapéutico?

Esta pregunta de estudio se estableció de acuerdo con una adaptación de la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- P: Pacientes con carcinoma oral de células escamosas
- I: Identificación de los biomarcadores específicos para el diagnóstico
- C: Métodos clínicos e histopatológicos convencionales con la clasificación TNM (sin biomarcadores)
- O: Mejora en el diagnóstico y pronóstico

7.2 Criterios de elegibilidad

De manera previa a la realización del estudio se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios prospectivos o retrospectivos de cohorte o caso-control, y serie de casos. Estudios sobre individuos humanos. Publicaciones en inglés o español. Publicado desde enero 2018 hasta diciembre 2024.
- **Tipo de paciente:** Estudios que incluyeran pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico confirmado de carcinoma oral de células escamosas.
- **Tipo de intervención:** Evaluar que biomarcadores encontramos para la detección del COCE y su uso para el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico.
- **Tipo de control:** Pacientes con COCE diagnosticados únicamente con métodos clínicos e histopatológicos convencionales, sin la integración o uso sistemático de biomarcadores.
- **Tipo de variables de resultados:** métodos diagnósticos (biomarcadores / métodos clínicos e histopatológicos), precisión del diagnóstico y del pronóstico (supervivencia y recurrencia)

Los criterios de exclusión fueron:

Se excluyeron estudios de revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios de editor, informe de expertos, estudio in vitro y en animales. Además, se excluyeron estudios que no estén relacionados directamente con el COCE, con alta probabilidad de sesgo, publicados antes de 2018 (porque nos referimos a la última clasificación TNM del año 2018), en animales, con metodologías poco claras o no validadas.

7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

Se llevo a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Sciences) con las siguientes palabras clave: “carcinoma”, “squamous cell”, “Squamous Cell Carcinoma”, “SCC”, “OSCC”, “oral squamous cell carcinoma”, “epidermoid carcinoma”, “Mouth Neoplasms”, “Oral cancer”, “Carcinoma oral”, “Cancer oral”, “Biomarkers”, “biomarker”, “tumor marker”, “molecular marker”, “genetic marker”, “protein marker”, “microrna”, “mirna”, “epigenetic marker”, “salivary biomarker”, “serum biomarker”, “diagnosis”, “prognosis”, “early detection”, “stratification”, “therapeutic target”, “prognostic marker”, “predictive marker”

Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. (Tabla 2)

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente:

```
("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "SCC"[Title/Abstract]) AND ("Mouth Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Oral cancer"[Title/Abstract] OR "Carcinoma oral"[Title/Abstract] OR "Cancer oral"[Title/Abstract]) AND ("Biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarker*"[Title/Abstract] OR "tumor marker*"[Title/Abstract] OR "molecular marker*"[Title/Abstract] OR "genetic marker*"[Title/Abstract])) AND ((adaptiveclinicaltrial[Filter] OR casereports[Filter] OR clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR pragmaticclinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2018:2025[pdat]))
```

La búsqueda en Scopus fue la siguiente:

```
( TITLE-ABS-KEY ( "biomarker*" OR "molecular marker*" OR "genetic marker*" OR "protein marker*" OR "microrna*" OR "mirna*" OR "epigenetic marker*" OR "salivary biomarker*" OR "serum biomarker*" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "oral squamous cell carcinoma" OR "oscc" OR
```

"epidermoid carcinoma") AND TITLE-ABS-KEY ("diagnosis" OR "prognosis" OR "early detection" OR "stratification" OR "therapeutic target" OR "prognostic marker" OR "predictive marker")) AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente:

(((((TS=(biomarkers)) OR TS=(biomarker)) OR TS=(tumor markers)) OR TS=(predictive marker)) OR TS=(prognostic marker)) OR TS=(molecular marker)) OR TS=(genetic marker)) OR TS=(protein marker)) OR TS=(epigenetic marker)) OR TS=(salivary biomarker)) OR TS=(serum biomarker)) AND TS=(oral squamous cell carcinoma)) OR TS=(epidermoid carcinoma)) OR TS=(Cancer oral)) OR TS=(OSCC))

7.4 Proceso de selección del estudio

La selección de los estudios fue llevada a cabo por revisores (ML, MDS) haciendo un proceso de selección en tres etapas:

- En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes.
- En la segunda etapa, se revisaron los resúmenes y se filtraron según el tipo de estudio, el tipo de biomarcador investigado, el tipo de intervención, el número de pacientes incluidos en el estudio y los resultados.
- La tercera etapa consistió en una lectura completa de cada texto y se extrajeron los datos utilizando un formulario de extracción de datos previamente establecido para confirmar la elegibilidad de los estudios.

7.5 Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios seleccionados y se dispuso en tablas según la integración de biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico del COCE:

- Tipo de estudio (estudio aleatorizado controlado, prospectivo, retrospectivo, serie de casos).
- Número total de pacientes diagnosticados con carcinoma oral de células escamosas (COCE).
- Clasificación del COCE: estadio TNM (T, N, M), grado histológico (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, indiferenciado) y profundidad de invasión (DOI).
- Métodos de detección de biomarcadores: tipo de muestra (saliva, plasma, biopsia) y técnica utilizada (ELISA, secuenciación, PCR, etc.)
- Los biomarcadores en los que nos centraremos para esta tesis: genómicos, proteómicos, metabolómicos o inmunológicos.

De igual modo, se evalúan las siguientes variables:

- Variable principal:
 - Impacto de los biomarcadores específicos en el diagnóstico: Biomarcadores relevantes y su correlación con parámetros clínicos y pronósticos.
- Variables específicas:
 - Identificación de biomarcadores: Sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del COCE.
 - Pronóstico: Relación de los biomarcadores con el estadio TNM, el grado histológico y la profundidad de invasión (DOI).
 - Modelo diagnóstico: Combinación de biomarcadores y parámetros clínicos e histológicos para predecir recurrencias, metástasis y supervivencia.

7.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por revisores (ML, MDS) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (12); se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas >6 y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación ≤ 6 .

Los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA (Sambrook, 2011) porque propone una evaluación más precisa y relevante de su calidad metodológica.

El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (1977) (13) que aporta datos facilitando la evaluación de la concordancia entre observadores o métodos en estudios con diferentes categóricas.

7.7 Síntesis de datos

Con el objetivo de analizar y comparar los resultados de los estudios incluidos, se agruparon los datos relacionados con la utilidad de los biomarcadores para un diagnóstico más preciso del carcinoma oral de células escamosas (COCE). Las principales variables evaluadas incluyen sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de los biomarcadores estudiados.

Se realizó un análisis descriptivo, destacando cómo los biomarcadores contribuyen a identificar estadios del COCE con mayor sensibilidad que los métodos tradicionales, complementan la clasificación TNM y el grado histológico para una mejor evaluación del estadio tumoral, permiten hacer la diferencia entre tumores con distinta agresividad y características histológicas.

Dado que los estudios presentan variaciones en el tamaño de las muestras y los métodos de detección (saliva, plasma, biopsia), los resultados se presentaron de forma descriptiva, enfocándose en el interés potencial de los biomarcadores como herramientas diagnósticas no invasivas y precisas.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 289 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline-Pubmed (n= 63), SCOPUS (n=79), y la Web of Science (n=147).

De estas publicaciones, 41 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo.

Como resultado, 10 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig.1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 3.

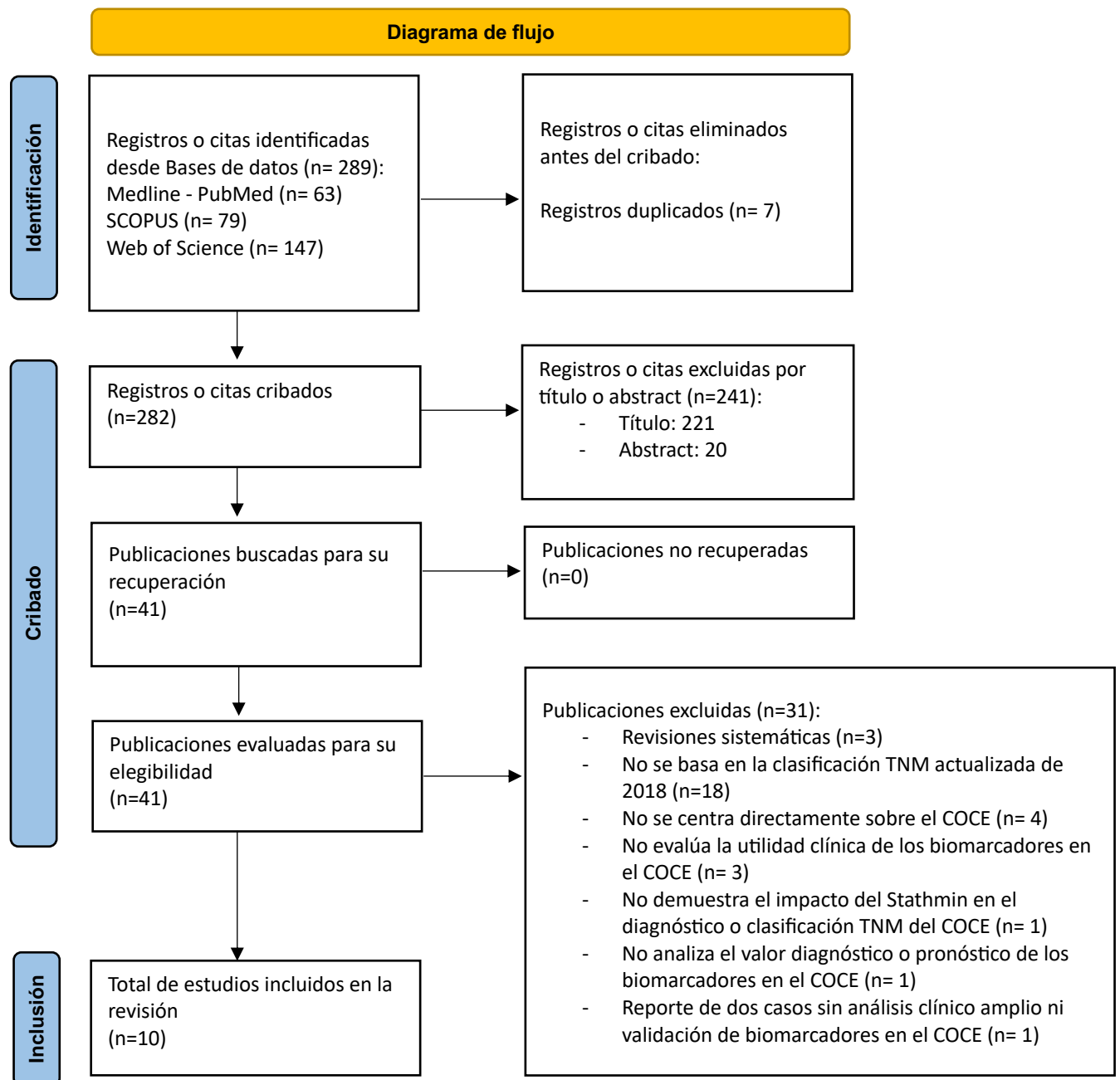


Fig. 1: Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 3 : Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Ludwig. 2018 (14)	Oral Oncology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Siril. 2022 (15)	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Yap. 2020 (16)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Xi. 2023 (17)	Oral Oncology	Revisión sistemática
Baghaei. 2019 (18)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Han. 2022 (19)	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Kujan. 2019 (20)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Domingueti. 2020 (21)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Lira Decker. 2021 (22)	Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Kimura. 2022 (23)	Clinical and Experimental Dental Research	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Hussine. 2024 (24)	BMC Oral Health	No se centra directamente sobre el COCE
Nguyen. 2020 (25)	Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	Revisión sistemática
Hirsch. 2023 (26)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No aporta datos experimentales directos ni evalúa la utilidad clínica de los biomarcadores en el COCE
Sun. 2024 (27)	BMC Oral Health	No evalúa la utilidad clínica de los biomarcadores en el COCE
Ramalingam. 2024 (28)	BMC Oral Health	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Abdel Fattah Tarrad. 2023(29)	BMC Oral Health	No se centra directamente sobre el COCE
Drotárová. 2024 (30)	Medicine	Revisión sistemática
Naini. 2019 (31)	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Nayak. 2018 (32)	PLoS ONE	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018

Chen. 2019 (33)	American Journal of Pathology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Feitosa. 2018 (34)	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Gupta. 2018 (35)	Journal of Contemporary Dental Practice	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018.
Sun. 2021 (36)	Medicine (United States)	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018.
Jaiswal. 2020 (37)	Journal of Cancer Research and Therapeutics	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018.
Ju. 2020 (38)	Cancer Science	Analiza la expresión de Stathmin en quimiosensibilidad sin demostrar su impacto en el diagnóstico o clasificación TNM del COCE
Ju. 2022 (39)	Nature Communications	No evalúa la utilidad clínica de los biomarcadores en el COCE
Saintigny.2018 (40)	Journal of the National Cancer Institute	No se centra directamente sobre el COCE
Klein. 2020 (41)	Journal of Applied Oral Science	No se centra directamente sobre el COCE
Jiang. 2024 (42)	BMC Medicine	Se centra en la comparación de tratamientos postoperatorios sin analizar el valor diagnóstico o pronóstico de los biomarcadores en el COCE
Ogi. 2020 (43)	Oral Oncology	Reporte de dos casos sin análisis clínico amplio ni validación de biomarcadores en el COCE

8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

Se analizaron un total de 10 artículos (Tabla 4) en esta revisión sistemática. La misma consistió en 5 estudios de cohorte retrospectiva (44–48), 1 estudio de pruebas diagnósticas (49), 2 estudios de corte transversal (50,51) y 2 estudios de casos y controles (52,53).

En esta revisión, se incluyó un total de 1024 pacientes diagnosticados con COCE. La distribución del número de pacientes entre los estudios fue variable. La media de edad de los pacientes, cuando se especificaba, estaba entre 49 y 67 años, indicando una población adulta con riesgo de progresión tumoral. Con respecto a la distribución por género, se observó una mayor proporción de hombres en la mayoría de los estudios, aunque algunos artículos no especificaban esta variable. El seguimiento de los pacientes varió entre 6 meses y 5 años, dependiendo del diseño del estudio y del tipo de biomarcador evaluado.

En cuanto a los métodos de detección empleados, la mayoría de los estudios utilizaron inmunohistoquímica (IHC) para evaluar la expresión de biomarcadores en tejidos tumorales (45–48,51–53), mientras que algunos incorporaron PCR y secuenciación genética para analizar perfiles transcripcionales y alteraciones en la expresión génica (44,53). Un estudio investigó la posibilidad de la saliva como muestra diagnóstica para detectar biomarcadores y la consideró como una opción potencial menos invasiva. (50)

Los estudios revisados se centraron en diferentes categorías de biomarcadores en relación con la proliferación celular, la adhesión celular y la regulación inmune.

En el área de la proliferación celular, los biomarcadores más estudiados fueron Ki67 (48), HSP60 y survivina (45), cuya sobreexpresión se ha relacionado con un pronóstico desfavorable y un aumento en la agresividad tumoral. En la adhesión celular, se investigó la expresión de E-cadherina (53), conexina 43, Bcl-2 y Bax (52), y las integrinas αV y β (46), las cuales están vinculadas a la pérdida de cohesión celular y a la invasión tumoral. Respecto a los biomarcadores inmunológicos, la sobreexpresión de PD-L1 y PD-1 (47) se correlacionó con un mayor riesgo de metástasis ganglionar y una menor respuesta inmune del huésped. Asimismo, se incluyeron en el análisis biomarcadores inmunosupresores como CD274, HAVCR2 y LAG3 (44), que podrían favorecer la evasión tumoral.

Tabla 4. Información general acerca de los artículos seleccionados.

	Título	Año de publicación	Tipo de estudio	Autores	Sitio de estudio
1 (44)	Prognostic Analysis of Lactic Acid Metabolism Genes in Oral Squamous Cell Carcinoma	2024	Cohorte retrospectiva	Shiying Shen y cols	China
2 (46)	Clinical significance of integrin α V and β superfamily members and focal adhesion kinase activity in oral squamous cell carcinoma: a retrospective observational study	2024	Cohorte retrospectiva	Shigeru Sakurai y cols	Japón
3 (45)	High expression of HSP60 and survivin predicts poor prognosis for oral squamous cell carcinoma patients	2023	Cohorte retrospectiva	Ying Zhou y cols	China
4 (50)	Association of salivary Cathepsin B in different histological grades among patients presenting with oral squamous cell carcinoma	2022	Estudio de corte transversal	Alveena Shabbir y cols	Pakistán
5 (52)	Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, and E-cadherin patterns in oral squamous cell carcinoma and its relationship with GJA1 rs12197797 C/G	2022	Casos y controles	Ignacio González Segura y cols	Argentina Uruguay
6 (49)	A new scoring system facilitating diagnosis of oral squamous malignancy on biopsy specimens	2022	Estudio de pruebas diagnósticas	Cheng-Lin Wu y cols	Taiwán
7 (51)	Association of Stathmin (Op18) with TNM Staging and Grading of Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Role in Tumor Progression	2022	Estudio de corte transversal	Purnima Vadla y cols	India
8 (48)	Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma	2021	Cohorte retrospectiva	Amol Ramchandra Gadgil y cols	India
9 (53)	E-Cadherin gene expression in oral cancer: Clinical and prospective data	2019	Casos y controles	Sandra López-Verdín y cols	México, Uruguay
10 (47)	Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma	2018	Cohorte retrospectiva	Y. Maruse y cols	Japón

Tabla 5. Características de los estudios revisados parte 1.

Artículo	N°	Bio-marcadores analizados	Técnicas utilizadas	Factores de riesgo asociados	Hallazgos principales
Shiying Shen y cols (44)	338	CD274, HAVCR2, LAG3, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Análisis bioinformático	-	Expresión anómala de genes del metabolismo del ácido láctico en COCE
Ying Zhou y cols (45)	79	HSP60, Survivina	Análisis bioinformático Inmuno-histoquímica	Tabaco (60.8 %) Alcohol (51,9%) Nuez de areca (43%)	Mayor expresión de HSP60 en paciente con metástasis y estadio III-IV Survivina está altamente expresada en los tumores poco diferenciados
Cheng-Lin Wu y cols (49)	21	CK13, CK17, Ki-67, Ln5y2	Análisis bioinformático Inmuno-histoquímica Sistema de puntuación	Nuez de areca	96% alcanzan una puntuación ≥ 9 , lo que indica un alto riesgo de malignidad
Alveena Shabbir y cols (50)	60	Catepsina B	Sándwich ELISA Análisis estadístico	Tabaco Nuez de areca Genética Radiación UV Deficiencias nutricionales	Niveles salivales de catepsina B más altos en los pacientes con OSCC Correlación entre la catepsina B y el grado histológico (bien > probre > moderado) Los niveles de catepsina B aumentan con el tamaño del tumor La catepsina B podría ser un biomarcador salival no invasivo útil para el diagnóstico precoz del COCE.
Ignacio González Segura y cols (52)	46	Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, E-cadherina	Inmuno-histoquímica PCR-RFLP Análisis estadístico	Tabaco Alcohol	Expresión alterada de biomarcadores de adhesión celular $\searrow$ Cx43 y E-cadherina que sugiere una pérdida de adhesión celular que favorece la invasión tumoral. Sobreexpresión Bcl-2 y Ki67 que indica $\nearrow$ proliferacion e inhibicion apoptosis $\searrow$ Bax que confirma la supresion de la apoptosis
Shigeru Sakurai y cols (46)	96	Integrinas α V, β y FAK, pFAK	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	-	Expresión de integrinas relacionada con invasión La integrina β 8 se asocia con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos La pFAK (FAK fosforilada) se asocia a una reducción significativa de la supervivencia global de los pacientes.
Purnima Vadla y cols (51)	30	Stathmin (Op18)	Inmuno-histoquímica Análisis histopatológico Análisis estadístico	-	Stathmina asociada a progresión tumoral y estadificación TNM Correlación entre la expresión de Stathmin y el grado tumoral (bien < moderado < probre) La expresión de Stathmin es mayor en COCE pobremente diferenciado y cuando hay metástasis Estathmina aumenta en los estadios avanzados de la COCE (III-IV)

Sandra López-Verdín y cols (53)	40	E-cadherin (CDH1)	qRT-PCR Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	Tabaco Alcohol	Reducción expresión E-cadherina en COCE. Los pacientes con metástasis tienen menor expresión de E-cadherina Débil correlación positiva entre la expresión de E-cadherina y el tamaño del tumor ($\nearrow$ E-cadherina $\nearrow$ T) Débil correlación negativa ($\rho = -0,389$, $p = 0,001$) entre estadio y la expresión de E-cadherina ($\nearrow$ Estadio $\searrow$ E-cadherina)
Y. Maruse y cols (47)	97	PD-L1, PD-1, CD25	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	-	Expresión elevada de PD-L1/PD-1 se correlacionó con metástasis en los ganglios linfáticos (PD-1, localizada en los linfocitos T, es activada por PD-L1, reduciendo su capacidad para atacar el tumor.) Grupo C (OR = 3.99, $p = 0.035$): >1 hay asociación y 3,5% que esta debido al azar
Amol Ramchandra Gadbail y cols (48)	217	Ki67	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	Tabaco Nuez de betel	Expresión Ki67 $\nearrow$ cuando $\searrow$ diferenciación tumoral (probre $>$ moderado $>$ bien) Ki67 mayor en estadios avanzados (III-IV) que en estadios tempranos (I-II) $\rightarrow$ Correlación significativa entre la expresión de Ki67 y la progresión tumoral ($p < 0,001$). Expresión elevada de Ki67 se asocia a un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos

Tabla 6. Características de los estudios revisados parte 2.

Artículo	Grado histológico	Estadio (TNM)	Presencia de metástasis ganglionar	Supervivencia o pronóstico
Shiying Shen y cols (44)	-	-	Si (subtipo 1)	El subtipo 1 mostró el peor pronóstico, con alta expresión de genes inmunosupresores (PD-L1, CTLA4, LAG3) y una carga mutacional elevada
Ying Zhou y cols (45)	<u>Bien diferenciado:</u> 73,4% <u>Moderadamente diferenciado:</u> 16,5% <u>Pobrememente diferenciada:</u> 10,1%	Estadio I: 29.1% Estadio II: 24.1% Estadio III: 21.5% Estadio IV: 25.3%	Si N1, N2, N3: 35.4 % de los pacientes con COCE	Menor supervivencia de los pacientes con alta expresión de HSP60 Alta expresión de HSP60 y survivina en COCE, asociada a peor pronóstico.
Cheng-Lin Wu y cols (49)	-	-	-	Nuevo sistema para mejorar el diagnóstico precoz así tener un mejor pronóstico Sistema de puntuación con 4 biomarcadores (CK13, CK17, Ki-67, Ln5y2) para diferenciar COCE de lesiones benignas
Alveena Shabbir y cols (50)	<u>Bien diferenciado:</u> 3,57 (2,85) ng/ml <u>Moderadamente diferenciado:</u> 0,7 (1,54) ng/ml <u>Pobrememente diferenciado:</u> 1,76 (6,6) ng/ml	T1: 0.87 (0.68) T2: 1.46 (1.03) T3: 1.89 (3.3) T4: 3.95 (5.82)	-	Detección precoz de la catepsina B podría mejorar el pronóstico.

Ignacio González Segura y cols (52)	-	-	-	La pérdida de expresión de Cx43 y E-cadherina se asocia a a progresión tumoral y la metástasis
Shigeru Sakurai y cols (46)	-	Estadio I: 10 pacientes Estadio II: 31 pacientes Estadio III: 16 pacientes Estadio IV: 39 pacientes	Si N1, N2, N3: 45 pacientes	Mayor expresión de integrinas correlacionada con peor pronóstico Implicación de las integrinas y FAK/pFAK en la progresión tumoral Supervivencia es menor con alta expresión de pFAK pFAK podría ser un biomarcador pronóstico para identificar a los pacientes de alto riesgo.
Purnima Vadla y cols (51)	<u>Bien diferenciado:</u> 14 pacientes (1.38 expresión de la estatmina) <u>Moderadamente diferenciado:</u> 10 pacientes (2.98 expresión de la estatmina) <u>Pobrememente diferenciado:</u> 6 pacientes (4.67 expresión de la estatmina)	Estadio I: 5 pacientes Estadio II: 7 pacientes Estadio III: 11 pacientes Estadio IV: 7 pacientes	Si, en 15 pacientes y tienen niveles de Stathmin más elevados	Stathmina correlacionada con progresión y estadios avanzados Pacientes con alta expresión de Stathmin tenían un peor pronóstico Stathmin podría ser un marcador predictivo de la agresividad tumoral
Sandra López-Verdín y cols (53)	-	<u>Estadios avanzados (III-IV):</u> 26 pacientes (77,5%) <u>Estadios iniciales (I-II):</u> 14 pacientes (22,5%)	Si, en pacientes (67,5%)	E-cadherina podría ser un marcador pronóstico potencial, pero su utilidad para predecir la progresión del COCE sigue siendo limitada.
Y. Maruse y cols (47)	<u>Bien diferenciado:</u> 62 pacientes (63,9 %) <u>Moderado y pobrememente diferenciado:</u> 35 pacientes (36,1 %)	Estadio I-II: 54 pacientes (55,7 %) Estadios III-IV: 43 pacientes (44,3 %)	Si N1, N2, N3: 42 pacientes (43,3 %)	Pacientes con alta expresión PD-L1: tasa de supervivencia a 5 años del 69,2%, frente al 91,0% de los pacientes con baja expresión. Pacientes PD-1 positivos: tasa de supervivencia del 71,3%, frente al 86,3% de los pacientes negativos. PD-L1 y PD-1 son marcadores de malo pronóstico del COCE
Amol Ramchandra Gadball y cols (48)	<u>Bien diferenciado:</u> 100 pacientes (46,08 %) <u>Moderadamente diferenciado:</u> 106 pacientes (48,84 %) <u>Pobrememente diferenciado:</u> 11 pacientes (5,06 %)	Estadio I: 16 pacientes (7,37 %) Estadio II: 52 pacientes (23,96 %) Estadio III: 55 pacientes (25,34 %) Estadio IV: 94 pacientes (43,31 %)	Si, N1, N2, N3: 76 pacientes (35,02 %)	El Ki67 elevado es un marcador de mal pronóstico en el COCE (supervivencia más corta) Supervivencia a 5 años fue mayor con Ki67 ≤45 (93,3%), seguidos Ki67 entre 46-60 (46,8%), y menor para Ki67 ≥61 (23,3%)

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios observacionales no randomizados sin grupo control, ambos estudios incluidos fueron considerados de bajo riesgo de sesgo según la escala Newcastle-Ottawa, obteniendo una puntuación total de 7 puntos cada uno (Tabla 7).

En cuanto a los estudios observacionales no randomizados con grupo control, los estudios analizados alcanzaron igualmente una puntuación de 7 puntos, lo que indica un bajo riesgo de sesgo (Tabla 8).

Dado que no se incluyeron estudios randomizados ni series de casos, no fue necesaria la evaluación del riesgo de sesgo según otras escalas metodológicas.

Tabla 7. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Shiying Shen y cols 2024 (44)	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	7
Amol Ramchandra Gadbail y cols 2021 (48)	☆	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	7

Tabla 8. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Ying Zhou y cols 2023 (45)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Cheng-Lin Wu y cols 2022 (49)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Alveena Shabbir y cols 2022 (49)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Ignacio González Segura y cols 2022 (52)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Shigeru Sakurai y cols 2024 (46)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Purnima Vadla y cols 2022 (51)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Sandra López-Verdín y cols 2019 (53)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Y. Maruse y cols 2018 (47)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7

8.4 Síntesis resultados

8.4.1. Biomarcadores pronósticos clave

Los estudios incluidos en esta revisión han identificado varios biomarcadores con implicaciones clínicas y pronósticas significativas en el COCE.

PD-L1 y PD-1 se asociaron con un peor pronóstico, un mayor riesgo de metástasis ganglionar y una menor respuesta inmune del huésped (47). Estos biomarcadores no solo reflejan la progresión tumoral, también permiten identificar pacientes que podrían beneficiarse de terapias inmunomoduladoras específicas.

Ki67 mostró una fuerte correlación con la proliferación tumoral y una menor tasa de supervivencia, particularmente en casos con una expresión superior al 40% en inmunohistoquímica (48). Su inclusión en modelos diagnósticos combinados podría mejorar la precisión en la estratificación de pacientes.

La disminución en la expresión de E-cadherina se vinculó con una mayor agresividad tumoral, reflejando una pérdida de adhesión celular que facilita la invasión y metástasis (53). Esto sugiere que su evaluación en conjunto con características histopatológicas tradicionales podría optimizar la clasificación de los tumores.

En el caso de HSP60 y survivina, su sobreexpresión se asoció con tumores menos diferenciados y un crecimiento tumoral acelerado (45). La combinación de Ki67 con survivina y HSP60 podría proporcionar una mejor estratificación pronóstica de los pacientes con COCE (45,48).

8.4.2. Factores emergentes en la regulación tumoral

Los biomarcadores relacionados con el metabolismo tumoral también emergen como factores potencialmente relevantes. VWCE, ZNF662, CGNL1 y ZFP42 han sido identificados como posibles reguladores de la progresión tumoral a través de su influencia en el microambiente tumoral y la resistencia a condiciones hipóxicas (44). Además, su asociación con una mayor agresividad tumoral sugiere que podrían desempeñar un papel clave en la evolución del COCE, abriendo la posibilidad de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos al metabolismo tumoral.

8.4.3. Implicaciones clínicas y futuras investigaciones

En términos de implicaciones clínicas, la evaluación combinada de estos biomarcadores podría permitir un diagnóstico más preciso y una mejor estratificación pronóstica de los pacientes con COCE, en particular:

- PD-L1 y PD-1 representan dianas terapéuticas clave en el desarrollo de inmunoterapias específicas, facilitando la identificación de pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos basados en inhibidores de puntos de control inmunológico (Anti-PD-1, Anti-PD-L1) (47).
- La combinación de biomarcadores proliferativos (Ki67, survivina, HSP60) con datos clínicos e histopatológicos puede ayudar a definir estrategias terapéuticas personalizadas en función del grado tumoral y la respuesta esperada al tratamiento (45,48).
- El análisis de biomarcadores metabólicos (VWCE, ZNF662, CGNL1 y ZFP42) en conjunto con técnicas moleculares avanzadas podría abrir nuevas vías para la detección temprana del COCE y la selección terapéutica más eficaz (44) (Tabla 9).

Dado que estos biomarcadores están relacionados con distintos aspectos de la progresión tumoral, su análisis conjunto con factores clínicos e histológicos puede mejorar significativamente la toma de decisiones en la práctica clínica.

Futuras investigaciones deberían centrarse en la validación de estos biomarcadores en cohortes más amplias y en el desarrollo de modelos predictivos que integren otros marcadores, lo que podría mejorar la personalización del tratamiento en pacientes con COCE (44,47,48).

Tabla 9. Asociación entre los biomarcadores y el estadio TNM

Estadio TNM	Biomarcadores	Impacto clínico
I	E-cadherina, CK13, CK17, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Mayor adhesión celular y diferenciación, menor agresividad.
II	VWCE, ZNF662, CGNL1, ZFP42	Asociado al metabolismo tumoral, posible diana terapéutica.
III	PD-L1 / PD-1, Ki67, HSP60, Survivina, Stathmina, Catepsina B	Mayor proliferación y resistencia celular, progresión tumoral.
IV	Integrinas α V, β , FAK / pFAK, Ln5 γ 2, Cx43, Bcl-2, Bax, CD274, HAVCR2, LAG3	Mayor invasión, migración tumoral, peor supervivencia.

9. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue analizar si la identificación de biomarcadores específicos en pacientes con COCE, en comparación con los métodos clínicos e histopatológicos convencionales, permite una mejora real en el diagnóstico, el pronóstico y el manejo terapéutico de esta neoplasia. Partiendo de la clasificación TNM (8ª edición, 2018) como referencia diagnóstica y pronóstica, se planteó como hipótesis que ciertos marcadores biológicos podrían ofrecer una ventaja adicional en términos de predicción del comportamiento tumoral, respuesta al tratamiento y probabilidad de supervivencia.

Los estudios incluidos en esta revisión han sido seleccionados con base en criterios estrictos: fecha de publicación posterior a 2018, vinculación con la clasificación TNM actual, uso de metodologías clínicas validadas y ausencia de sesgos evidentes. Tras el análisis detallado de los 10 artículos seleccionados, se han identificado múltiples biomarcadores que presentan una asociación significativa con variables clínicas clave como el estadio TNM, la presencia de metástasis ganglionares, la sobrevida general, y la recurrencia tumoral.

Entre los biomarcadores más destacados se encuentra Ki67, un índice de proliferación ampliamente estudiado. El estudio de Gadbail et al. (2021) mostró que un índice de Ki67 elevado (≥ 61) se asocia de manera significativa con una menor tasa de supervivencia a 3 y 5 años, así como con estadios TNM avanzados y metástasis ganglionares. Estos hallazgos confirman su utilidad como marcador de agresividad tumoral y su posible integración en modelos pronósticos clínico-moleculares (48). La literatura externa también respalda este rol, posicionando a Ki67 como un indicador fiable del comportamiento biológico tumoral.

Otro biomarcador clave analizado es PD-L1, junto a su receptor PD-1. El estudio de Maruse et al. (2018) demuestra que la sobreexpresión de estos marcadores inmunológicos se asocia con metástasis en los ganglios linfáticos y con un pronóstico desfavorable. La coexpresión de ambos genera un microambiente inmunosupresor que favorece la progresión tumoral y la evasión inmune (47). Estos hallazgos concuerdan con

estudios realizados en otros tipos de cáncer y avalan el uso de terapias dirigidas a los puntos de control inmunitario como estrategia terapéutica complementaria.

La catepsina B fue evaluada como biomarcador salival en el estudio de Shabbir et al. (2022), lo cual representa una aportación clínica innovadora. Se observó que los niveles salivales de este marcador aumentan progresivamente con el grado histológico del COCE, permitiendo su uso potencial como herramienta diagnóstica no invasiva (50).

Esta posibilidad es especialmente relevante en contextos de atención primaria, donde el acceso a biopsias puede estar limitado o retrasado. El uso de saliva como fuente de biomarcadores sigue ganando terreno por su accesibilidad, bajo coste y aceptación por parte de los pacientes.

Otro hallazgo notable proviene del trabajo de Vadla et al. (2022) sobre la Stathmin, una proteína implicada en la dinámica del huso mitótico. Su sobreexpresión se correlacionó con estadios avanzados (III y IV) y con metástasis ganglionares. Esta asociación posiciona a Stathmin como un marcador de progresión tumoral y mal pronóstico. A nivel molecular, su desregulación puede contribuir al comportamiento agresivo de las células tumorales al favorecer la inestabilidad cromosómica y la resistencia al tratamiento(51).

El estudio de integrinas y FAK (focal adhesion kinase) también ha ofrecido información relevante. Sakurai et al. (2024) exploraron la expresión de integrinas αV y β junto a FAK y pFAK en pacientes con COCE. Se encontró que la sobreexpresión de integrina $\beta 8$ y pFAK se asocia significativamente con un peor pronóstico y mayor tasa de metástasis (46). Las integrinas participan en la adhesión celular, motilidad y activación de señales de crecimiento, lo que las convierte en objetivos potenciales para terapias dirigidas en oncología oral.

En cuanto a la E-cadherina, su disminución se relacionó con la pérdida de adhesión celular y la activación de la transición epitelio-mesenquimatosa (EMT), un proceso clave en la invasividad tumoral. López-Verdín et al. (2019) demostraron una reducción significativa en los niveles de ARNm de E-cadherina en pacientes con COCE comparados con controles (53). Esta reducción fue más marcada en aquellos con metástasis ganglionar, lo que la posiciona como un posible marcador precoz de diseminación tumoral.

Otros biomarcadores con implicancias clínicas incluyen HSP60 y survivina. El estudio de Zhou et al. (2023) mostró que la coexpresión de estos marcadores mitocondriales se relaciona con etapas clínicas avanzadas, metástasis y una menor supervivencia global. HSP60 participa en el plegamiento de proteínas bajo estrés celular, mientras que survivina inhibe la apoptosis (45). Su activación conjunta puede facilitar la resistencia al tratamiento y la supervivencia de células tumorales, confirmando su utilidad como herramientas pronósticas independientes.

Un enfoque más reciente fue adoptado por Shen et al. (2024), quienes desarrollaron un modelo pronóstico basado en genes asociados al metabolismo del ácido láctico, como ZNF662, CGNL1, VWCE y ZFP42. Este modelo identificó subtipos moleculares del COCE con diferentes perfiles inmunológicos y de sensibilidad farmacológica. El subtipo de alto riesgo mostró mayor expresión de puntos de control inmunológicos y peor pronóstico (44). Este enfoque genómico refuerza la necesidad de integrar análisis moleculares avanzados a las estrategias terapéuticas del COCE.

El uso combinado de múltiples biomarcadores puede potenciar su valor clínico. Wu et al. (2022) propusieron un sistema de puntuación diagnóstica utilizando Ki67, CK13, CK17 y la cadena gamma 2 de la laminina 5. Su aplicación en biopsias orales mostró una alta sensibilidad para detectar malignidad incluso en lesiones inicialmente subdiagnosticadas (49). Esta estrategia refuerza la utilidad del enfoque multiparamétrico para mejorar el diagnóstico temprano del COCE.

Las limitaciones de esta revisión incluyen el número reducido de estudios finalmente incluidos debido a los criterios estrictos aplicados, como la referencia explícita a la clasificación TNM 2018 y la exclusión de estudios in vitro o con alto riesgo de sesgo. La heterogeneidad metodológica entre los estudios también dificultó la realización de un metaanálisis cuantitativo. Sin embargo, estos filtros aseguran la validez clínica y actualizada de los hallazgos reportados.

En términos de implicación clínica, esta revisión demuestra que varios biomarcadores evaluados presentan un claro potencial para ser incorporados en modelos de estratificación del riesgo y en la selección de tratamientos personalizados. Marcadores como PD-L1 (47), Stathmin (51) o catepsina B (50) podrían integrarse a la

práctica clínica futura, mientras que modelos genéticos como el propuesto por Shen et al. (44) ofrecen una visión más compleja y adaptable del pronóstico oncológico.

Finalmente, se recomienda que futuras investigaciones se orienten hacia estudios multicéntricos con grandes cohortes y diseño prospectivo, que validen estos biomarcadores en condiciones clínicas reales. La combinación de herramientas moleculares, modelos matemáticos de predicción y plataformas no invasivas como la saliva puede abrir nuevas vías para el diagnóstico y manejo personalizado del carcinoma oral de células escamosas.

La presente revisión sistemática confirma que ciertos biomarcadores tienen un valor añadido al diagnóstico y pronóstico del carcinoma oral de células escamosas (COCE), especialmente al ser considerados junto con la clasificación TNM (8ª edición). A pesar de la heterogeneidad de las metodologías empleadas en los estudios, se ha observado una correlación clara entre varios biomarcadores como Ki67 (48), PD-L1 (47), Stathmin (51), E-cadherina (53), integrinas (46) o la catepsina B (50) y características clínicas de mal pronóstico como la metástasis ganglionar, estadios TNM avanzados y baja supervivencia.

Los marcadores inmunológicos (PD-1/PD-L1) (47) ofrecen no sólo un valor pronóstico, sino también posibilidades terapéuticas en inmunoterapia. Por su parte, marcadores como catepsina B permiten aproximaciones diagnósticas no invasivas (50), y otros como Stathmin (51) o HSP60/survivina (45) contribuyen a predecir la progresión tumoral y respuesta a tratamientos.

Una de las principales fortalezas de esta revisión fue la selección rigurosa de estudios clínicos recientes y relevantes, utilizando como criterio esencial la aplicación del sistema TNM 2018. Esto permite aportar evidencia actualizada para la práctica clínica.

Sin embargo, se identificaron algunas limitaciones importantes: número reducido de estudios incluidos, imposibilidad de realizar un metaanálisis debido a la heterogeneidad, y ausencia de valores de corte estandarizados para los marcadores.

Futuras investigaciones deberían enfocarse en validar paneles multibiomarcadores, desarrollar plataformas diagnósticas no invasivas (como saliva o

sangre), y comparar directamente estos biomarcadores con criterios clásicos clínico-histopatológicos en cohortes amplias y multicéntricas.

Los resultados obtenidos en esta revisión evidencian que la incorporación de biomarcadores moleculares en el diagnóstico y seguimiento del COCE podría contribuir a una medicina más precisa, personalizada y eficaz, complementando la evaluación clínica convencional y mejorando el abordaje terapéutico de los pacientes.

Cabe destacar que la metodología utilizada para detectar los biomarcadores varió significativamente entre los estudios incluidos. Mientras que algunos emplearon técnicas clásicas de inmunohistoquímica, otros utilizaron PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) o herramientas bioinformáticas más avanzadas. Esta diversidad metodológica introduce una fuente potencial de heterogeneidad en los resultados, lo que subraya la importancia de estandarizar los métodos de análisis molecular para que los biomarcadores puedan ser comparables entre estudios clínicos.

En contextos de recursos limitados, por ejemplo, la implementación de pruebas no invasivas como la detección salival de catepsina B (50) puede representar una alternativa factible y económica frente a técnicas más complejas o costosas como el análisis genómico avanzado.

La presente revisión también pone de manifiesto el potencial de combinar múltiples biomarcadores en modelos predictivos clínico-moleculares que incluyan variables genéticas, inmunológicas y morfológicas. Estas combinaciones podrían facilitar la identificación de subtipos tumorales con pronóstico diferenciado y guiar estrategias terapéuticas más individualizadas.

A futuro, se espera que la integración de tecnologías emergentes como la inteligencia artificial en el análisis de biomarcadores moleculares permita construir sistemas de ayuda a la decisión clínica más robustos. Estos sistemas podrían interpretar grandes volúmenes de datos clínicos y moleculares en tiempo real, optimizando así el diagnóstico precoz, la estratificación de riesgo y la selección de tratamientos en pacientes con COCE.

10. CONCLUSIÓN

Conclusión principal

- 1- La identificación de ciertos biomarcadores moleculares, como Ki67, PD-L1, Stathmina, catepsina B o E-cadherina, aporta información adicional relevante al diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico del COCE, especialmente en complemento con la clasificación TNM 8ª edición, 2018.

Conclusiones secundarias

- 2- Varios de los biomarcadores analizados (Ki67, PD-L1, PD-1, HSP60, Survivina, E-cadherina, Catepsina B, Stathmin (Op18), Integrinas α V et β , FAK/pFAK, Bcl-2, Bax, Connexina 43 (Cx43), CD274, HAVCR2, LAG3) mostraron asociación significativa con variables clínicas como metástasis ganglionares, estadios avanzados TNM o baja supervivencia, lo cual refuerza su utilidad como herramientas predictivas.
- 3- El uso de biomarcadores en matrices no invasivas, como la saliva, representa una oportunidad prometedora para el diagnóstico precoz en contextos clínicos diversos.
- 4- La heterogeneidad metodológica, el número limitado de estudios recientes y la falta de estandarización en técnicas de detección limitan por ahora su implementación clínica de forma generalizada. Se recomienda continuar con investigaciones clínicas multicéntricas que validen paneles multibiomarcadores y favorezcan su integración en protocolos personalizados de oncología oral.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Gualtero DF, Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: A systematic review. Vol. 74, *Acta Odontologica Scandinavica*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 170–7.
2. Radaic A, Kamarajan P, Cho A, Wang S, Hung GC, Najarzagdegan F, et al. Biological biomarkers of oral cancer. *Periodontology* 2000. John Wiley and Sons Inc; 2023.
3. Blatt S, Krüger M, Ziebart T, Sagheb K, Schiegnitz E, Goetze E, et al. Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017 May 1;45(5):722–30.
4. Wang L, Jiang N, Lee Chen C. Correlation between human papillomavirus protein expression and clinicopathological features in oral squamous cell carcinoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2024 Jan 1;38.
5. Dunkel J, Vaittinen S, Grénman R, Kinnunen I, Irjala H. Prognostic markers in stage I oral cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2435–41.
6. Yu B, Cao W, Zhang C, Xia R, Liu J, Yan M, et al. Prediction of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma based on protein profile. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Apr 3;16(4):363–73.
7. Mohajertehran F, Farshbaf A, Kashafi A, Shahabinejad M, Ebrahimzade S, Javan-Rashid A, et al. Evaluation of CD4 + tumor-infiltrating lymphocyte association with some clinicopathological indices of oral squamous cell carcinoma [Internet]. Vol. 1, *Dental Research Journal*. 2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480
8. Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Strojjan P, Rinaldo A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. Vol. 107, *Oral Oncology*. Elsevier Ltd; 2020.
9. Hurník P, Režnarová J, Chyra Z, Motyka O, Putnová BM, Čermáková Z, et al. Enhancing oral squamous cell carcinoma prediction: the prognostic power of the worst pattern of invasion and the limited impact of molecular resection margins. *Front Oncol*. 2023;13.
10. Lombardi D, Tomasoni M, Paderno A, Mattavelli D, Ferrari M, Battocchio S, et al. The impact of nodal status in major salivary gland carcinoma: A multicenter experience and proposal of a novel N-classification. *Oral Oncol*. 2021 Jan 1;112.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Vol. 25, *European Journal of Epidemiology*. 2010. p. 603–5.
13. Landis JR, Koch GG. This content downloaded from 185.2.32.58 on Tue. Vol. 33. 1977.
14. Ludwig ML, Kulkarni A, Birkeland AC, Michmerhuizen NL, Foltin SK, Mann JE, et al. The genomic landscape of UM-SCC oral cavity squamous cell carcinoma cell lines. *Oral Oncol*. 2018 Dec 1;87:144–51.
15. Siril YJ, Kouketsu A, Saito H, Takahashi T, Kumamoto H. Immunohistochemical expression levels of cyclin D1 and CREPT reflect the course and prognosis in oral

- precancerous lesions and squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Jan 1;51(1):27–32.
16. Yap T, Celentano A, Seers C, McCullough MJ, Farah CS. Molecular diagnostics in oral cancer and oral potentially malignant disorders—A clinician’s guide. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2020 Jan 1;49(1):1–8.
 17. Xi Y, Negrao M V., Akagi K, Xiao W, Jiang B, Warner SC, et al. Noninvasive genomic profiling of somatic mutations in oral cavity cancers. *Oral Oncol*. 2023 May 1;140.
 18. Baghaei F, Abdollahi A, Mohammadpour H, Jahanbin M, Naseri Taheri F, Aminishakib P, et al. PTEN and miR-26b: Promising prognostic biomarkers in initiation and progression of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019 Jan 1;48(1):31–5.
 19. Han Y, Yamada S ichi, Kawamoto M, Gibo T, Hashidume M, Otagiri H, et al. Immunohistochemical investigation of biomarkers for predicting adipose tissue invasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2022 Jul 1;34(4):507–13.
 20. Kujan O, Huang G, Ravindran A, Vijayan M, Farah CS. The role of cyclin-dependent kinases in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019;48(7):560–5.
 21. Domingueti CB, Castilho DAQ, de Oliveira CE, Janini JBM, González-Arriagada WA, Salo T, et al. Eukaryotic translation elongation factor 1δ, N-terminal propeptide of type I collagen and cancer-associated fibroblasts are prognostic markers of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Dec 1;130(6):700-707.e2.
 22. Lira Decker JM, De Oliveira Filho OV, Oliveira Freitas M, De Lima Silva-Fernandes IJ, Dantas TS, De Paula Campêl CS, et al. Pms2: A potential prognostic protein marker in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Jul 1;26(4):e451–8.
 23. Kimura Y, Yoshizawa K, Hotta-Osada A, Moroi A, Ishii H, Sakurai D, et al. High expression of protein tyrosine kinase 7 in oral squamous cell carcinoma: Clinicopathological correlation and prognosis relevance. *Clin Exp Dent Res*. 2022 Apr 1;8(2):506–12.
 24. Hussine AA, Selim K, Shaker O, Kamal Y. Evaluation of the levels of salivary paxillin in oral potentially malignant disorders and malignant lesions. *BMC Oral Health*. 2024 Dec 1;24(1).
 25. Nguyen TTH, Sodnom-Ish B, Choi SW, Jung H II, Cho J, Hwang I, et al. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020 Oct 1;46(5):301–12.
 26. Hirsch JM, Sandy R, Hasséus B, Lindblad J. A paradigm shift in the prevention and diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2023 Oct 1;52(9):826–33.
 27. Sun Y qi, Wang B, Zheng L wei, Zhao J hong, Ren J gang. Oral cancer cell to endothelial cell communication via exosomal miR-21/RMND5A pathway. *BMC Oral Health*. 2024 Dec 1;24(1).
 28. Yasothkumar D, Ramani P, Jayaraman S, Ramalingam K, Tilakaratne WM. Expression Profile of Circulating Exosomal microRNAs in Leukoplakia, Oral Submucous Fibrosis, and Combined Lesions of Leukoplakia and Oral Submucous Fibrosis. *Head Neck Pathol*. 2024 Dec 1;18(1).

29. Tarrad NAF, Hassan S, Shaker OG, AbdelKawy M. "Salivary LINC00657 and miRNA-106a as diagnostic biomarkers for oral squamous cell carcinoma, an observational diagnostic study." *BMC Oral Health*. 2023 Dec 1;23(1).
30. Drotárová Z, Rabajdová M, Mareková M, Kizek P, Vašková J. Considering SOD and miRNA analysis as potential prognostic markers in white lesion malignant transformation: A report of two cases. *Medicine (United States)*. 2024 Dec 13;103(50):e40928.
31. Naini FB, Shakib PA, Abdollahi A, Hodjat M, Mohammadpour H, Khoozestani NK. Relative expression of OCT4, SOX2 and NANOG in oral squamous cell carcinoma versus adjacent non- tumor tissue. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019 Jun 1;20(6):1649–54.
32. Nayak S, Bhatt MLB, Goel MM, Gupta S, Mahdi AA, Mishra A, et al. Tissue and serum expression of TGM-3 may be prognostic marker in patients of oral squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
33. Chen PK, Hua CH, Hsu HT, Kuo TM, Chung CM, Lee CP, et al. ALPK1 Expression Is Associated with Lymph Node Metastasis and Tumor Growth in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *American Journal of Pathology*. 2019 Jan 1;189(1):190–9.
34. Feitosa SG, Viana KF, Luna ECM, Costa FWG, Cavalcante RB, Chaves FN, et al. Immunohistochemical evaluation of GLUT-3 and GLUT-4 in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018 Jul 1;19(7):1779–83.
35. Gupta A, Sharma S, Batra M, Abidullah M, Bhuvinder S, Katragadda P. Role of E-cadherin in progression of oral squamous cell carcinoma: A retrospective immunohistochemical study. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2018 Sep 1;19(9):1105–10.
36. Sun Y, Shi G, Ma C, Jiao J, Liu Y, Gao Q, et al. Upregulation of a kinase interacting protein 1 in tongue squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis and poor overall survival. *Medicine (United States)*. 2021 Apr 9;100(14):E25278.
37. Jaiswal SG, Jaiswal GR. Butyrylcholinesterase: An economical marker of disease activity in oral squamous cell carcinoma before and after therapy. *J Cancer Res Ther*. 2020 Dec 1;16(8):S39–42.
38. Ju W tong, Ma H long, Zhao TC, Liang S yuan, Zhu D wang, Wang L zhen, et al. Stathmin guides personalized therapy in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2020 Apr 1;111(4):1303–13.
39. Ju W tong, Xia R hui, Zhu D wang, Dou S jin, Zhu G pei, Dong M jun, et al. A pilot study of neoadjuvant combination of anti-PD-1 camrelizumab and VEGFR2 inhibitor apatinib for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2022 Dec 1;13(1).
40. Saintigny P, William WN, Foy JP, Papadimitrakopoulou V, Lang W, Zhang L, et al. Met Receptor Tyrosine Kinase and Chemoprevention of Oral Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Mar 1;110(3).
41. Klein IP, Meurer L, Danilevicz CK, Squarize CH, Martins MD, Carrard VC. BML-1 expression increases in oral leukoplakias and correlates with cell proliferation. *Journal of Applied Oral Science*. 2020;28:1–10.

42. Jiang W, Chen L, Li R, Li J, Dou S, Ye L, et al. Postoperative radiotherapy with docetaxel versus cisplatin for high-risk oral squamous cell carcinoma: a randomized phase II trial with exploratory analysis of ITGB1 as a potential predictive biomarker. *BMC Med.* 2024 Dec 1;22(1).
43. Ogi K, Kobayashi J, Nakagaki T, Okamoto J, Koike K, Hirokawa N, et al. Chemotherapy after progression on nivolumab is essential for responders with genetic alterations of driver gene: Review of two recurrent/metastatic oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol.* 2020 Mar 1;102.
44. Shen S, Zhang H, Qian Y, Zhou X, Li J, Zhang L, et al. Prognostic Analysis of Lactic Acid Metabolism Genes in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int Dent J.* 2024 Oct 1;74(5):1053–63.
45. Zhou Y, Tang Y, Luo J, Yang Y, Zang H, Ma J, et al. High expression of HSP60 and survivin predicts poor prognosis for oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health.* 2023 Dec 1;23(1).
46. Sakurai S, Ishida Y, Shintani T, Yamasaki S, Matsui K, Hamana T, et al. Clinical significance of integrin α V and β superfamily members and focal adhesion kinase activity in oral squamous cell carcinoma: a retrospective observational study. *Pathology and Oncology Research.* 2024;30.
47. Maruse Y, Kawano S, Jinno T, Matsubara R, Goto Y, Kaneko N, et al. Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jul 1;47(7):836–45.
48. Gadbail AR, Sarode SC, Chaudhary MS, Gondivkar SM, Tekade SA, Yuwanati M, et al. Ki67 labelling index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science.* 2021;29.
49. Wu CL, Huang CC, Wu SY, Jiang SS, Tsai FY, Hsiao JR. A new scoring system facilitating diagnosis of oral squamous malignancy on biopsy specimens. *BMC Oral Health.* 2022 Dec 1;22(1).
50. Shabbir A, Waheed H, Ahmed S, Shaikh SS, Farooqui WA. Association of salivary Cathepsin B in different histological grades among patients presenting with oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health.* 2022 Dec 1;22(1).
51. Vadla P, Deepthi G, Julakanti V, Jahagirdar D, Meruva S, Tantravahi S. Association of Stathmin (Op18) with TNM Staging and Grading of Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Role in Tumor Progression. *Journal of Contemporary Dental Practice.* 2022 May 1;23(5):497–502.
52. Segura IG, Secchi DG, Galíndez MF, Carrica A, Bologna-Molina R, Brunotto M, et al. Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, and E-cadherin patterns in oral squamous cell carcinoma and its relationship with GJA1 rs12197797 C/G. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022 Jul 1;27(4):e366–74.
53. López-Verdín S, Martínez-Fierro MDLL, Garza-Veloz II, Zamora-Perez A, Grajeda-Cruz J, González-González R, et al. E-Cadherin gene expression in oral cancer: Clinical and prospective data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 Jul 1;24(4):e444–51.

12. ANEXOS

Tabla 1: Clasificación TNM actual (8ª edición, 2018) (8)

Estadificación del tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no evaluable
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm con DOI ≤ 5 mm.
T2	Tumor ≤ 2 cm con DOI > 5 mm y ≤ 10 mm, o tumor > 2 cm y ≤ 4 cm con DOI ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm o DOI > 10 mm
T4	T4a : - Labio : tumor que invade el hueso cortical, el nervio alveolar inferior, el suelo de la boca o la piel (mentón o nariz). - Cavidad oral : tumor que invade el hueso cortical, el seno maxilar o la piel facial. T4b : Tumor que invade el espacio masticatorio, las apófisis pterigoides, la base del cráneo o que rodea la arteria carótida interna.
Estadificación de los ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Afectación ganglionar no evaluable
N0	Ausencia de adenopatías metastásicas
N1	Adenopatía ipsilateral única ≤ 3 cm sin extensión extracapsular
N2	N2a: Adenopatía ipsilateral única > 3 cm y ≤ 6 cm sin extensión extracapsular N2b: Múltiples adenopatías ipsilaterales ≤ 6 cm sin extensión extracapsular N2c: Adenopatías bilaterales o contralaterales ≤ 6 cm sin extensión extracapsular.
N3	N3a : Adenopatía > 6 cm sin extensión extracapsular N3b : Adenopatía con extensión extracapsular
Presencia de metástasis a distancia (M)	
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Tabla 2: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

BASE DE DATOS	BÚSQUEDA	NÚMERO DE ARTICULOS	FECHA
Pubmed	((("carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms] OR "Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "SCC"[Title/Abstract]) AND ("Mouth Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Oral cancer"[Title/Abstract] OR "Carcinoma oral"[Title/Abstract] OR "Cancer oral"[Title/Abstract]) AND ("Biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarker*"[Title/Abstract] OR "tumor marker*"[Title/Abstract] OR "molecular marker*"[Title/Abstract] OR "genetic marker*"[Title/Abstract])) AND ((adaptiveclinicaltrial[Filter] OR casereports[Filter] OR clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphasei[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR clinicaltrialphaseiv[Filter] OR controlledclinicaltrial[Filter] OR pragmaticclinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2018:2025[pdat]))	63	Noviembre 2024 - Enero 2025
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("biomarker*" OR "molecular marker*" OR "genetic marker*" OR "protein marker*" OR "microrna*" OR "mirna*" OR "epigenetic marker*" OR "salivary biomarker*" OR "serum biomarker*") AND TITLE-ABS-KEY ("oral squamous cell carcinoma" OR "oscc" OR "epidermoid carcinoma") AND TITLE-ABS-KEY ("diagnosis" OR "prognosis" OR "early detection" OR "stratification" OR "therapeutic target" OR "prognostic marker" OR "predictive marker")) AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))	79	Diciembre 2024 - Enero 2024
Web of Science	(((((TS=(biomarkers)) OR TS=(biomarker)) OR TS=(tumor markers)) OR TS=(predictive marker)) OR TS=(prognostic marker)) OR TS=(molecular marker)) OR TS=(genetic marker)) OR TS=(protein marker)) OR TS=(epigenetic marker)) OR TS=(salivary biomarker)) OR TS=(serum biomarker)) AND TS=(oral squamous cell carcinoma)) OR TS=(epidermoid carcinoma)) OR TS=(Cancer oral)) OR TS=(OSCC))	147	Diciembre 2024 - Enero 2024

Tabla 3 : Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión

sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Ludwig. 2018 (14)	Oral Oncology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Siril. 2022 (15)	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Yap. 2020 (16)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Xi. 2023 (17)	Oral Oncology	Revisión sistemática
Baghaei. 2019 (18)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Han. 2022 (19)	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Kujan. 2019 (20)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Domingueti. 2020 (21)	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Lira Decker. 2021 (22)	Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Kimura. 2022 (23)	Clinical and Experimental Dental Research	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Hussine. 2024 (24)	BMC Oral Health	No se centra directamente sobre el COCE
Nguyen. 2020 (25)	Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	Revisión sistemática
Hirsch. 2023 (26)	Journal of Oral Pathology and Medicine	No aporta datos experimentales directos ni evalúa la utilidad clínica de los biomarcadores en el COCE
Sun. 2024 (27)	BMC Oral Health	No evalúa la utilidad clínica de los biomarcadores en el COCE
Ramalingam. 2024 (28)	BMC Oral Health	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Abdel Fattah Tarrad. 2023(29)	BMC Oral Health	No se centra directamente sobre el COCE
Drotárová. 2024 (30)	Medicine	Revisión sistemática
Naini. 2019 (31)	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018

Nayak. 2018 (32)	PLoS ONE	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Chen. 2019 (33)	American Journal of Pathology	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Feitosa. 2018 (34)	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018
Gupta. 2018 (35)	Journal of Contemporary Dental Practice	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018.
Sun. 2021 (36)	Medicine (United States)	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018.
Jaiswal. 2020 (37)	Journal of Cancer Research and Therapeutics	No se basa en la clasificación TNM actualizada de 2018.
Ju. 2020 (38)	Cancer Science	Analiza la expresión de Stathmin en quimiosensibilidad sin demostrar su impacto en el diagnóstico o clasificación TNM del COCE
Ju. 2022 (39)	Nature Communications	No evalúa la utilidad clínica de los biomarcadores en el COCE
Saintigny.2018 (40)	Journal of the National Cancer Institute	No se centra directamente sobre el COCE
Klein. 2020 (41)	Journal of Applied Oral Science	No se centra directamente sobre el COCE
Jiang. 2024 (42)	BMC Medicine	Se centra en la comparación de tratamientos postoperatorios sin analizar el valor diagnóstico o pronóstico de los biomarcadores en el COCE
Ogi. 2020 (43)	Oral Oncology	Reporte de dos casos sin análisis clínico amplio ni validación de biomarcadores en el COCE

Tabla 4. Información general acerca de los artículos seleccionados.

	Título	Año de publicación	Tipo de estudio	Autores	Sitio de estudio
1 (44)	Prognostic Analysis of Lactic Acid Metabolism Genes in Oral Squamous Cell Carcinoma	2024	Cohorte retrospectiva	Shiying Shen y cols	China
2 (46)	Clinical significance of integrin α V and β superfamily members and focal adhesion kinase activity in oral squamous cell carcinoma: a retrospective observational study	2024	Cohorte retrospectiva	Shigeru Sakurai y cols	Japón
3 (45)	High expression of HSP60 and survivin predicts poor prognosis for oral squamous cell carcinoma patients	2023	Cohorte retrospectiva	Ying Zhou y cols	China
4 (50)	Association of salivary Cathepsin B in different histological grades among patients presenting with oral squamous cell carcinoma	2022	Estudio de corte transversal	Alveena Shabbir y cols	Pakistán
5 (52)	Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, and E-cadherin patterns in oral squamous cell carcinoma and its relationship with GJA1 rs12197797 C/G	2022	Casos y controles	Ignacio González Segura y cols	Argentina Uruguay
6 (49)	A new scoring system facilitating diagnosis of oral squamous malignancy on biopsy specimens	2022	Estudio de pruebas diagnósticas	Cheng-Lin Wu y cols	Taiwán
7 (51)	Association of Stathmin (Op18) with TNM Staging and Grading of Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Role in Tumor Progression	2022	Estudio de corte transversal	Purnima Vadla y cols	India
8 (48)	Ki67 Labelling Index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma	2021	Cohorte retrospectiva	Amol Ramchandra Gadbail y cols	India
9 (53)	E-Cadherin gene expression in oral cancer: Clinical and prospective data	2019	Casos y controles	Sandra López-Verdín y cols	México, Uruguay
10 (47)	Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma	2018	Cohorte retrospectiva	Y. Maruse y cols	Japón

Tabla 5. Características de los estudios revisados parte 1.

Artículo	N°	Bio-marcadores analizados	Técnicas utilizadas	Factores de riesgo asociados	Hallazgos principales
Shiying Shen y cols (44)	338	CD274, HAVCR2, LAG3, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Análisis bioinformático	-	Expresión anómala de genes del metabolismo del ácido láctico en COCE
Ying Zhou y cols (45)	79	HSP60, Survivina	Análisis bioinformático Inmuno-histoquímica	Tabaco (60.8 %) Alcohol (51,9%) Nuez de areca (43%)	Mayor expresión de HSP60 en paciente con metástasis y estadio III-IV Survivina está altamente expresada en los tumores poco diferenciados
Cheng-Lin Wu y cols (49)	21	CK13, CK17, Ki-67, Ln5y2	Análisis bioinformático Inmuno-histoquímica Sistema de puntuación	Nuez de areca	96% alcanzan una puntuación ≥ 9 , lo que indica un alto riesgo de malignidad
Alveena Shabbir y cols (50)	60	Catepsina B	Sándwich ELISA Análisis estadístico	Tabaco Nuez de areca Genética Radiación UV Deficiencias nutricionales	Niveles salivales de catepsina B más altos en los pacientes con OSCC Correlación entre la catepsina B y el grado histológico (bien > probre > moderado) Los niveles de catepsina B aumentan con el tamaño del tumor La catepsina B podría ser un biomarcador salival no invasivo útil para el diagnóstico precoz del COCE.
Ignacio González Segura y cols (52)	46	Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, E-cadherina	Inmuno-histoquímica PCR-RFLP Análisis estadístico	Tabaco Alcohol	Expresión alterada de biomarcadores de adhesión celular $\searrow$ Cx43 y E-cadherina que sugiere una pérdida de adhesión celular que favorece la invasión tumoral. Sobreexpresión Bcl-2 y Ki67 que indica $\nearrow$ proliferacion e inhibicion apoptosis $\searrow$ Bax que confirma la supresion de la apoptosis
Shigeru Sakurai y cols (46)	96	Integrinas α V, β y FAK, pFAK	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	-	Expresión de integrinas relacionada con invasión La integrina β 8 se asocia con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos La pFAK (FAK fosforilada) se asocia a una reducción significativa de la supervivencia global de los pacientes.
Purnima Vadla y cols (51)	30	Stathmin (Op18)	Inmuno-histoquímica Análisis histopatológico Análisis estadístico	-	Stathmina asociada a progresión tumoral y estadificación TNM Correlación entre la expresión de Stathmin y el grado tumoral (bien < moderado < probre) La expresión de Stathmin es mayor en COCE pobremente diferenciado y cuando hay metástasis Estathmina aumenta en los estadios avanzados de la COCE (III-IV)

Sandra López-Verdín y cols (53)	40	E-cadherin (CDH1)	qRT-PCR Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	Tabaco Alcohol	Reducción expresión E-cadherina en COCE. Los pacientes con metástasis tienen menor expresión de E-cadherina Débil correlación positiva entre la expresión de E-cadherina y el tamaño del tumor ($\nearrow$ E-cadherina $\nearrow$ T) Débil correlación negativa ($\rho = -0,389$, $p = 0,001$) entre estadio y la expresión de E-cadherina ($\nearrow$ Estadio $\searrow$ E-cadherina)
Y. Maruse y cols (47)	97	PD-L1, PD-1, CD25	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	-	Expresión elevada de PD-L1/PD-1 se correlacionó con metástasis en los ganglios linfáticos (PD-1, localizada en los linfocitos T, es activada por PD-L1, reduciendo su capacidad para atacar el tumor.) Grupo C (OR = 3.99, $p = 0.035$): >1 hay asociación y 3,5% que esta debido al azar
Amol Ramchandra Gadbaile y cols (48)	217	Ki67	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	Tabaco Nuez de betel	Expresión Ki67 $\nearrow$ cuando $\searrow$ diferenciación tumoral (probre $>$ moderado $>$ bien) Ki67 mayor en estadios avanzados (III-IV) que en estadios tempranos (I-II) $\rightarrow$ Correlación significativa entre la expresión de Ki67 y la progresión tumoral ($p < 0,001$). Expresión elevada de Ki67 se asocia a un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos

Tabla 6. Características de los estudios revisados parte 2.

Artículo	Grado histológico	Estadio (TNM)	Presencia de metástasis ganglionar	Supervivencia o pronóstico
Shiying Shen y cols (44)	-	-	Si (subtipo 1)	El subtipo 1 mostró el peor pronóstico, con alta expresión de genes inmunosupresores (PD-L1, CTLA4, LAG3) y una carga mutacional elevada
Ying Zhou y cols (45)	<u>Bien diferenciado:</u> 73,4% <u>Moderadamente diferenciado:</u> 16,5% <u>Pobrememente diferenciado:</u> 10,1%	Estadio I: 29.1% Estadio II: 24.1% Estadio III: 21.5% Estadio IV: 25.3%	Si N1, N2, N3: 35.4 % de los pacientes con COCE	Menor supervivencia de los pacientes con alta expresión de HSP60 Alta expresión de HSP60 y survivina en COCE, asociada a peor pronóstico.
Cheng-Lin Wu y cols (49)	-	-	-	Nuevo sistema para mejorar el diagnóstico precoz así tener un mejor pronóstico Sistema de puntuación con 4 biomarcadores (CK13, CK17, Ki-67, Lnc5y2) para diferenciar COCE de lesiones benignas
Alveena Shabbir y cols (50)	<u>Bien diferenciado:</u> 3,57 (2,85) ng/ml <u>Moderadamente diferenciado:</u> 0,7 (1,54) ng/ml <u>Pobrememente diferenciado:</u> 1,76 (6,6) ng/ml	T1: 0.87 (0.68) T2: 1.46 (1.03) T3: 1.89 (3.3) T4: 3.95 (5.82)	-	Detección precoz de la catepsina B podría mejorar el pronóstico.
Ignacio González Segura y cols (52)	-	-	-	La pérdida de expresión de Cx43 y E-cadherina se asocia a a progresión tumoral y la metástasis
Shigeru Sakurai y cols (46)	-	Estadio I: 10 pacientes Estadio II: 31 pacientes Estadio III: 16 pacientes Estadio IV: 39 pacientes	Si N1, N2, N3: 45 pacientes	Mayor expresión de integrinas correlacionada con peor pronóstico Implicación de las integrinas y FAK/pFAK en la progresión tumoral Supervivencia es menor con alta expresión de pFAK pFAK podría ser un biomarcador pronóstico para identificar a los pacientes de alto riesgo.
Purnima Vadla y cols (51)	<u>Bien diferenciado:</u> 14 pacientes (1.38 expresión de la estatmina) <u>Moderadamente diferenciado:</u> 10 pacientes (2.98 expresión de la estatmina) <u>Pobrememente diferenciado:</u> 6 pacientes (4.67 expresión de la estatmina)	Estadio I: 5 pacientes Estadio II: 7 pacientes Estadio III: 11 pacientes Estadio IV: 7 pacientes	Si, en 15 pacientes y tienen niveles de Stathmin más elevados	Stathmina correlacionada con progresión y estadios avanzados Pacientes con alta expresión de Stathmin tenían un peor pronóstico Stathmin podría ser un marcador predictivo de la agresividad tumoral
Sandra López-Verdín y cols (53)	-	<u>Estadios avanzados (III-IV):</u> 26 pacientes (77,5%) <u>Estadios iniciales (I-II):</u> 14 pacientes (22,5%)	Si, en pacientes (67,5%)	E-cadherina podría ser un marcador pronóstico potencial, pero su utilidad para predecir la progresión del COCE sigue siendo limitada.

Y. Maruse y cols (47)	<u>Bien diferenciado:</u> 62 pacientes (63,9 %) <u>Moderado y pobremente diferenciado:</u> 35 pacientes (36,1 %)	Estadio I-II: 54 pacientes (55,7 %) Estadios III-IV: 43 pacientes (44,3 %)	Si N1, N2, N3: 42 pacientes (43,3 %)	Pacientes con alta expresión PD-L1: tasa de supervivencia a 5 años del 69,2%, frente al 91,0% de los pacientes con baja expresión. Pacientes PD-1 positivos: tasa de supervivencia del 71,3%, frente al 86,3% de los pacientes negativos. PD-L1 y PD-1 son marcadores de malo pronóstico del COCE
Amol Ramchandra Gadbail y cols (48)	<u>Bien diferenciado:</u> 100 pacientes (46,08 %) <u>Moderadamente diferenciado:</u> 106 pacientes (48,84 %) <u>Pobremente diferenciado:</u> 11 pacientes (5,06 %)	Estadio I: 16 pacientes (7,37 %) Estadio II: 52 pacientes (23,96 %) Estadio III: 55 pacientes (25,34 %) Estadio IV: 94 pacientes (43,31 %)	Si, N1, N2, N3: 76 pacientes (35,02 %)	El Ki67 elevado es un marcador de mal pronóstico en el COCE (supervivencia más corta) Supervivencia a 5 años fue mayor con Ki67 ≤ 45 (93,3%), seguidos Ki67 entre 46-60 (46,8%), y menor para Ki67 ≥ 61 (23,3%)

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Shiying Shen y cols 2024 (44)	★	-	★	★	★	★	★	★	-	7
Amol Ramchandra Gadbail y cols 2021 (48)	★	-	★	★	★	★	★	★	-	7

Tabla 7. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Ying Zhou y cols 2023 (45)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Cheng-Lin Wu y cols 2022 (49)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Alveena Shabbir y cols 2022 (49)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Ignacio González Segura y cols 2022 (52)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Shigeru Sakurai y cols 2024 (46)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Purnima Vadla y cols 2022 (51)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Sandra López-Verdín y cols 2019 (53)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Y. Maruse y cols 2018 (47)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7

Tabla 8. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

Tabla 9. Asociación entre los biomarcadores y el estadio TNM

Estadio TNM	Biomarcadores	Impacto clínico
I	E-cadherina, CK13, CK17, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Mayor adhesión celular y diferenciación, menor agresividad.
II	VWCE, ZNF662, CGNL1, ZFP42	Asociado al metabolismo tumoral, posible diana terapéutica.
III	PD-L1 / PD-1, Ki67, HSP60, Survivina, Stathmina, Catepsina B	Mayor proliferación y resistencia celular, progresión tumoral.
IV	Integrinas α V, β , FAK / pFAK, Ln5 γ 2, Cx43, Bcl-2, Bax, CD274, HAVCR2, LAG3	Mayor invasión, migración tumoral, peor supervivencia.

Tabla 10. Funciones y mecanismos de acción de los biomarcadores en el COCE

Biomarcadores	Funciones y mecanismos de acción en el COCE
Ki67 (48)	Marcador de proliferación celular, asociado a tumores agresivos, estadios avanzados (III-IV) y menor supervivencia. Ki67 se expresa en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2, M), pero no en G0 (reposo).
PD-L1 / PD-1 (47)	Inhibición de la respuesta inmune, facilitando la evasión tumoral al inhibir la actividad de los linfocitos T, promoviendo metástasis y peor pronóstico. PD-L1 (en células tumorales) se une a PD-1 (en linfocitos T), bloqueando su activación.
E-cadherina (53)	Molécula de adhesión celular, su pérdida favorece la invasión y migración del tumor. Normalmente E-cadherina forma uniones celulares a través de cateninas, estabilizando el epitelio.
HSP60 (45)	Proteína de respuesta al estrés celular, protege las células tumorales del daño, favorece su supervivencia y promueve la resistencia a tratamientos en el COCE. HSP60 actúa como chaperona molecular, ayudando a plegar y estabilizar proteínas esenciales para la supervivencia celular. En el COCE, su sobreexpresión protege a las células tumorales del estrés y la apoptosis, favoreciendo la progresión tumoral y peor pronóstico.
Survivina (45)	Proteína anti-apoptótica, inhibe la muerte celular y favorece la progresión tumoral. Bloquea la activación de caspasas, impidiendo la apoptosis.
Stathmina (51)	Regulador del citoesqueleto, promueve la inestabilidad celular y la migración tumoral. Despolimeriza los microtúbulos, reduciendo su estabilidad y favoreciendo la división celular rápida.
Catepsina B (50)	Enzima proteolítica, degrada la matriz extracelular favoreciendo la invasión del tumor. Cuando se sobreexpresa en células tumorales, se libera al exterior y degrada proteínas de la matriz extracelular.
Integrinas αV, β (46)	Receptores de adhesión celular. Las integrinas αV y β activan vías de señalización como FAK (Focal Adhesion Kinase), promoviendo la migración, adhesión y supervivencia celular. En el COCE, su sobreexpresión facilita la diseminación tumoral, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis, lo que se asocia con mayor agresividad y peor pronóstico.
Conexina 43 (52)	Proteína de unión intercelular, mantiene la comunicación entre células epiteliales mediante canales de conexinas (uniones GAP). Su disminución favorece la progresión tumoral. En el COCE, su expresión disminuye, lo que reduce la comunicación celular, favorece la proliferación descontrolada y la migración tumoral, contribuyendo a un fenotipo más invasivo y agresivo.
Bcl-2 (52)	Proteína anti-apoptótica, evita la muerte celular programada y favorece la resistencia de las células tumorales en el COCE. Bcl-2 bloquea la activación de las caspasas y evita la liberación del citocromo C desde las mitocondrias, lo que impide la apoptosis.
Bax (52)	Proteína pro-apoptótica, su disminución en el COCE contribuye a la supervivencia celular descontrolada. Normalmente, Bax actúa en la vía intrínseca de la apoptosis, promoviendo la permeabilización mitocondrial y la liberación del citocromo C, lo que activa las caspasas y lleva a la muerte celular.

FAK / pFAK (46)	Proteína clave reguladora en la adhesión y migración celular, su activación facilita la invasión tumoral y la progresión del COCE. Es una tirosina quinasa activada por integrinas y otros receptores de adhesión celular. Su forma fosforilada (pFAK) promueve la supervivencia celular, la migración y la invasión tumoral.
CD274 (47)	Inhibidor de la respuesta inmune, ayuda a las células tumorales a evadir el sistema inmunológico en el COCE. se une a PD-1 en los linfocitos T, bloqueando su activación y reduciendo la respuesta inmune antitumoral.
HAVCR2 (44)	Regulador inmunosupresor, contribuye a la evasión inmune del COCE al inhibir la activación de los linfocitos T.
LAG3 (44)	Regulador inmunosupresor, promueve la evasión inmune del COCE al inhibir la activación de los linfocitos T.
TP53 (44)	Gen supresor tumoral, regula el ciclo celular y promueve la apoptosis en respuesta a daño en el ADN. Su mutación es frecuente en el COCE y contribuye a la inestabilidad genómica.
CDKN2A (44)	Regulador del ciclo celular, su alteración o inactivación favorece la proliferación descontrolada de células tumorales. Normalmente, CDKN2A codifica p16INK4a, que inhibe las ciclinas dependientes de quinasa (CDK4/6), deteniendo el ciclo celular en G1.
NOTCH1 (44)	Vía de señalización, regulador de la diferenciación y proliferación celular, su alteración contribuye a la transformación maligna en el COCE.
CK13 (49)	Marcador de diferenciación celular, su pérdida se asocia con tumores menos diferenciados y una progresión tumoral. En el COCE, su expresión disminuye a medida que el tumor se vuelve más agresivo.
CK17 (49)	Es una proteína del citoesqueleto que normalmente se expresa en tejidos en regeneración. En el COCE, su sobreexpresión está asociada con una proliferación acelerada, invasión tumoral y peor pronóstico.
Ln5y2 (49)	Cadena gamma 2 de laminina 5, glicoproteína clave en la adhesión celular y la migración. En el COCE, su sobreexpresión se asocia con una mayor invasión tumoral al favorecer la migración de las células cancerosas a través de la degradación de la membrana basal y la matriz extracelular. Su presencia elevada está relacionada con un peor pronóstico y mayor potencial metastásico.
VWCE (44)	Proteína implicada en la regulación de la señalización celular y la remodelación del microambiente tumoral. En el COCE, su expresión alterada puede influir en la adhesión celular, la proliferación y la interacción con la matriz extracelular, afectando la progresión tumoral.
ZNF662 (44)	Regulador de la proliferación y metabolismo celular. En el COCE, se ha sugerido que su expresión disminuida puede estar relacionada con una menor capacidad de supresión tumoral, facilitando la proliferación y progresión del cáncer.
CGNL1 (44)	Regulador de la adhesión celular y la integridad de las uniones celulares. En el COCE, su expresión alterada puede afectar la adhesión celular y la estabilidad de las uniones intercelulares, favoreciendo la migración e invasión tumoral.

ZFP42 (44)	Factor de transcripción asociado con el mantenimiento de la pluripotencia en células madre. En el COCE, su expresión aberrante podría influir en la reprogramación celular y en la adquisición de características más agresivas, como una mayor capacidad de proliferación y resistencia a tratamientos.
----------------------	--

Guía PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	1-3
INTRODUCCION			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	15-18
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	19
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	22
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	23
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	23-24
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	24
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	25
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	26
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	25
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera	26

		independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	27
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis	25-26
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	25-26-27
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	26-27
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	26
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	29-30
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	31-32
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	34
Riesgo de sesgo de los estudios 18 individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	38-39
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos	35-37
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	40-42
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	

	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSION			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto 46-51 de otras evidencias.	43-47
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión	45
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	45
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones	46-47
OTRA INFORMACION			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión	

Declaración detallada del uso de IA:

En la elaboración del presente trabajo, se ha recurrido a herramientas de inteligencia artificial para guiar el procedimiento metodológico.

- Herramienta: DeepL Translate, Chat GPT 4º
- Funciones: traducción en español, sintaxis y gramática
- Prompts utilizados: “¿ puedes corregir la ortografía de esta parte del texto ?”, “¿ tienes sinónimos de esta palabra ?”, “ traduce esta frase”, “¿ se dice así ?”
- Enlace: <https://chatgpt.com/> , <https://www.deepl.com/en/translator>

BIOMARCADORES EN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Titulo corto: BIOMARCADORES EN CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Autores:

Margot De Sousa Roques¹, Mónica Paula López Galindo²

¹ *Estudiante de 5º curso del grado de Odontología de la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.*

² *Profesor Facultad de Odontología, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.*

Correspondencia:

Mónica Paula López Galindo

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

MONICAPAULA.LOPEZ@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es uno de los cánceres más agresivos de la cavidad oral, y a menudo se diagnostica en etapas avanzadas, lo que conlleva una reducción significativa en las tasas de supervivencia. Los métodos diagnósticos tradicionales, como el examen clínico y la histopatología, presentan limitaciones para detectar etapas tempranas y evaluar la heterogeneidad tumoral. Sin embargo, los biomarcadores moleculares han demostrado un gran potencial para superar estas limitaciones, mejorando el diagnóstico precoz, el pronóstico y el tratamiento personalizado. Integrados con el sistema de estadificación TNM, estos biomarcadores pueden proporcionar un manejo clínico más preciso y personalizado.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática mediante la búsqueda en las bases de datos de PubMed, Scopus y Web of Science, estudios sobre biomarcadores en COCE publicados entre enero de 2018 y diciembre de 2024. Los estudios fueron seleccionados según criterios estrictos de inclusión y exclusión, centrándose en aquellos que investigaron biomarcadores relacionados con el diagnóstico, el pronóstico y las implicaciones terapéuticas del COCE.

Resultados: Esta revisión incluye 10 estudios que abarcan un total de 1024 pacientes con COCE. Biomarcadores clave como Ki67, HSP60, Survivina, E-cadherina y PD-L1 mostraron una asociación significativa con la progresión tumoral, la metástasis en ganglios linfáticos y un pronóstico desfavorable. El uso combinado de estos biomarcadores con los métodos histopatológicos tradicionales podría mejorar la precisión diagnóstica, permitiendo una mejor estratificación de los pacientes y enfoques terapéuticos más dirigidos. Además, los biomarcadores basados en saliva han surgido como una herramienta diagnóstica prometedora, no invasiva, con alta sensibilidad y especificidad para la detección temprana del COCE.

Conclusión: La identificación de biomarcadores específicos puede enriquecer significativamente el manejo diagnóstico, pronóstico y terapéutico del COCE, complementando el sistema de estadificación TNM. Estos biomarcadores están relacionados con variables clínicas críticas como la metástasis, la supervivencia y la respuesta al tratamiento. Los biomarcadores salivales ofrecen una opción prometedora por su carácter no invasivo, aunque se requiere una validación adicional mediante estudios multicéntricos y su estandarización para una adopción clínica generalizada.

Palabras claves: *Carcinoma, COCE, Carcinoma oral de células escamosas, Cáncer oral, Carcinoma oral, Biomarcadores, Biomarcador, Saliva, Diagnóstico, Pronóstico, Estratificación.*

Introducción

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa aproximadamente el 90 % de los cánceres orales y sigue siendo uno de los cánceres más comunes en la región de cabeza y cuello. A pesar de los avances en el tratamiento, la tasa de supervivencia a cinco años sigue siendo baja, principalmente debido a la detección tardía de la enfermedad (1). La detección precoz es crucial, ya que puede mejorar significativamente las tasas de supervivencia, especialmente cuando se diagnostica en etapas tempranas, donde estas tasas pueden superar el 85 % (2). Sin embargo, el COCE suele diagnosticarse en estadios avanzados, lo que limita las opciones terapéuticas y repercute negativamente en los resultados clínicos (3).

Los biomarcadores moleculares han surgido como una solución prometedora para mejorar el diagnóstico precoz, el pronóstico y el manejo del COCE. Biomarcadores como Ki67, HSP60, Survivina, PD-L1 y E-cadherina se han asociado con la progresión tumoral, la metástasis linfática y un mal pronóstico (4,5). Por ejemplo, la expresión de Ki67 está relacionada con un aumento de la proliferación celular, mientras que la expresión elevada de PD-L1 y HSP60 sugiere evasión del sistema inmunitario y resistencia al tratamiento (3,6).

Un aspecto prometedor del uso de biomarcadores es su detección en fluidos corporales no invasivos, como la saliva. Diversos estudios han demostrado que los biomarcadores salivales, como las proteínas IL-8 y MMP-1, están frecuentemente asociados con el COCE y pueden diferenciar a los pacientes con COCE de los individuos sanos (7). Aunque los biomarcadores salivales muestran un gran potencial para la detección precoz, se necesitan más investigaciones para validar su uso en ensayos clínicos a gran escala (5).

La integración de los biomarcadores en el actual sistema de estadificación TNM podría mejorar la precisión diagnóstica al proporcionar información sobre la biología molecular del tumor, como la profundidad de invasión (DOI) y la diseminación extracapsular de los ganglios linfáticos, aspectos que no siempre se tienen en cuenta adecuadamente en la clasificación actual (8). Aunque los biomarcadores ofrecen una nueva vía para un mejor manejo clínico de los pacientes con COCE, su implementación en la práctica clínica requiere estudios adicionales y validación en cohortes más amplias (2,7).

Materiales y métodos

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (9).

Protocolo y pregunta de enfoque:

Se utilizó la base de datos Medline-PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) para buscar artículos indexados que evaluaran biomarcadores en pacientes con carcinoma oral de células escamosas, publicados entre enero de 2018 y diciembre de 2024, con el objetivo de responder a la siguiente pregunta:

¿En pacientes con carcinoma oral de células escamosas, la identificación de biomarcadores específicos, en comparación con los métodos clínicos e histopatológicos convencionales, mejora el diagnóstico, el pronóstico y el manejo terapéutico?

Esta pregunta de investigación se formuló conforme al esquema estructurado PICO:

P (Paciente): Pacientes con carcinoma oral de células escamosas

I (Intervención): Identificación de biomarcadores específicos para el diagnóstico

C (Comparación): Métodos clínicos e histopatológicos convencionales junto con la clasificación TNM (sin biomarcadores)

O (Resultado): Mejora del diagnóstico y pronóstico

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Tipo de estudio: Publicaciones en inglés, estudios de cohortes, estudios transversales y estudios de casos y controles.
- Tipo de población: Pacientes con carcinoma oral de células escamosas (COCE), diagnosticados mediante métodos clínicos e histopatológicos, y aquellos evaluados con biomarcadores moleculares.
- Tipo de intervención: Evaluación de biomarcadores específicos en el COCE, comparando métodos diagnósticos convencionales (clínico e histopatológico) con el análisis de biomarcadores, haciendo énfasis en biomarcadores salivales para el diagnóstico precoz y el pronóstico.

- Tipo de resultados: Artículos que evalúan los niveles de concentración de diferentes biomarcadores/proteínas salivales en pacientes con COCE, incluyendo comparaciones entre etapas avanzadas y tempranas, y su correlación con parámetros clínicos (por ejemplo, la clasificación TNM).

Criterios de exclusión: Se excluyeron las revisiones sistemáticas, reportes de casos, opiniones de expertos, artículos no publicados, estudios in vitro, estudios en animales, estudios no directamente relacionados con el COCE, estudios que no utilizan la clasificación TNM actualizada (2018) y aquellos con metodologías poco claras o no validadas.

Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos Medline-PubMed, Scopus y Web of Science con el objetivo de identificar estudios relacionados con biomarcadores y carcinoma oral de células escamosas (COCE). La estrategia de búsqueda estuvo guiada por la pregunta PICO. Los términos utilizados incluyeron: “Carcinoma”, “COCE”, “Carcinoma oral de células escamosas”, “Cáncer oral”, “Carcinoma oral”, “Biomarcadores”, “Biomarcador”, “Saliva”, “Diagnóstico”, “Pronóstico”, “Estratificación”. Estos términos se combinaron utilizando los operadores booleanos “AND” y “OR”. Se aplicaron filtros para artículos publicados entre 2018 y 2024, en inglés.

Proceso de selección:

El proceso de selección de estudios se realizó en dos etapas. Primero, se eliminaron los duplicados utilizando Mendeley, seguido de una fase inicial de cribado. Se revisaron los títulos y resúmenes de cada artículo, aplicando los criterios de inclusión y exclusión. En la segunda etapa, se leyó el texto completo de cada artículo y se volvieron a aplicar los criterios. Los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión fueron descartados y documentados en una tabla que incluía el nombre del autor, año de publicación, título del artículo y motivo de exclusión. Los artículos restantes que cumplían los criterios fueron incluidos en la revisión sistemática. Cada etapa fue documentada en el diagrama de flujo PRISMA 2020.

Recolección de datos:

La selección de los estudios fue realizada por dos revisores (ML, MDS). Se siguió un proceso de selección para identificar estudios relevantes. Los siguientes datos fueron extraídos de los estudios incluidos: apellido del autor y año de publicación, edad de los sujetos, sexo, pacientes con COCE y estadificación del cáncer (clasificación TNM). Esta recolección de datos fue fundamental para evaluar la relevancia de los biomarcadores y su asociación con el diagnóstico, pronóstico y manejo del COCE.

Evaluación del sesgo y calidad metodológica:

Para medir la calidad de los estudios observacionales no aleatorizados, se utilizó la Escala de Newcastle-Ottawa. Se consideró “bajo riesgo de sesgo” en los casos con una puntuación de $\geq 7-9$, “riesgo intermedio” con 5-6 puntos y “alto riesgo de sesgo” en los casos de ≤ 4 . Esta escala fue empleada para evaluar la calidad de los estudios incluidos (Tablas 1 y 2).

Síntesis de los datos:

Los datos extraídos se dividieron en variables cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas incluyeron: apellido del autor y año de publicación, género, pacientes con carcinoma oral de células escamosas (COCE), estadificación del cáncer (clasificación TNM) y métodos utilizados para evaluar los biomarcadores. Las variables cuantitativas incluyeron: tamaño de muestra (número de participantes), edad y sexo. Además, se extrajo información sobre los biomarcadores evaluados, incluyendo el tipo de proteína o biomarcador identificado y los métodos utilizados para su análisis.

Resultados

Biomarcadores para el diagnóstico y el pronóstico en el COCE

Esta revisión sistemática incluyó 10 estudios relevantes que se centraron en diversos biomarcadores asociados con el carcinoma oral de células escamosas (COCE), incluyendo Ki67, HSP60, Survivina, PD-L1, E-cadherina, Cathepsina B y Stathmina.

Ki67 y pronóstico en el COCE

El índice de marcación Ki67 (IM) fue significativamente más alto en tejidos de COCE en comparación con tejidos normales. Ki67, un marcador de proliferación celular se asoció con agresividad tumoral y mal pronóstico. El estudio de Gadbail et al. (2021) informó que la expresión de Ki67 se encontraba elevada en las etapas avanzadas del COCE y estaba correlacionada con metástasis ganglionar y tasas de supervivencia reducidas. Además, se demostró que Ki67 es un biomarcador fiable para evaluar el potencial proliferativo de las células del COCE y su correlación con resultados clínicos desfavorables (10).

Expresión de HSP60 y Survivina

HSP60 y Survivina se sobreexpresaron frecuentemente en tejidos de COCE, especialmente en tumores de alto grado. La sobreexpresión de HSP60 se relacionó con la progresión tumoral y la metástasis. El estudio de Vadla et al. (2022) mostró que una alta expresión de HSP60 se correlacionó con un pronóstico de supervivencia desfavorable, lo que indica su papel en el comportamiento agresivo del COCE (11). De manera similar, la expresión de Survivina fue significativamente mayor en los tejidos de COCE y se asoció con estadios avanzados de la enfermedad y mal pronóstico (12).

PD-L1 y PD-1 en el COCE

La expresión de PD-L1 y PD-1 estuvo significativamente elevada en los tejidos de COCE. PD-L1 se sobreexpresó en el 64,9 % de los casos de COCE, mientras que PD-1 estuvo igualmente elevado en el 61,9 % de los pacientes. Estos marcadores se asociaron con metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y mal pronóstico. Los hallazgos de Maruse et al. (2018) demostraron que la alta expresión de PD-L1/PD-1 se vinculó a la evasión inmune y a una menor supervivencia en pacientes con COCE (13).

Reducción de E-cadherina

La E-cadherina, una molécula clave de adhesión celular, se encontró reducida en los tejidos de COCE, especialmente en tumores con potencial metastásico. La pérdida de expresión de E-cadherina se asoció con la transición epitelio-mesénquima (EMT), un proceso implicado en la invasión tumoral y la metástasis. El estudio de López-Verdín et al. (2019) encontró que la disminución de la expresión de E-cadherina se correlacionaba con una mala diferenciación y mayor potencial metastásico en el COCE (14).

Stathmina (Op18) y progresión tumoral

Se encontró que Stathmina (Op18) estaba sobreexpresada en tejidos de COCE, particularmente en tumores de alto grado y aquellos con metástasis ganglionar. La sobreexpresión de Stathmina se asoció con resultados clínicos desfavorables, destacándose su papel como biomarcador pronóstico en el COCE (15).

Biomarcadores salivales

La Cathepsina B, una proteasa implicada en la invasión tumoral y la metástasis, se encontró significativamente elevada en la saliva de pacientes con COCE, especialmente en aquellos con tumores de alto grado y metástasis ganglionar. El estudio de Vadla et al. (2022) reportó que la Cathepsina B en saliva mostró una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del COCE, lo que sugiere su potencial para la detección precoz y el seguimiento de la progresión de la enfermedad (16).

Análisis estadístico

El análisis estadístico mostró correlaciones significativas entre Ki67, HSP60 y PD-L1 con un pronóstico desfavorable. Por ejemplo, los pacientes con un IM de Ki67 alto presentaron tasas de supervivencia a tres años significativamente más bajas (37,7 %) en comparación con aquellos con un IM de Ki67 bajo (96,2 %) (10). Además, la sobreexpresión de PD-L1 y Survivina se asoció con una menor supervivencia global (OS) y supervivencia libre de enfermedad (DFS) (12,13).

Discusión

Esta revisión analizó varios biomarcadores asociados con el carcinoma oral de células escamosas (COCE), destacando sus roles diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Biomarcadores como Ki67, HSP60, Survivina, PD-L1, E-cadherina, Stathmina y Cathepsina B han mostrado asociaciones significativas con la progresión tumoral, la metástasis y un mal pronóstico, según los resultados de los estudios analizados. Sin embargo, también están surgiendo nuevos biomarcadores como ALPK1, DPP-4 y TGM-3, que aportan nuevas perspectivas en el campo del COCE.

El marcador de proliferación Ki67 sigue siendo uno de los biomarcadores más ampliamente utilizados para predecir la agresividad del COCE. Una alta expresión de Ki67 se asocia con estadios avanzados de la enfermedad, metástasis ganglionar y menor supervivencia (10,13). Esta conclusión es respaldada por varios estudios incluidos en

esta revisión, que subrayan su papel central en la determinación del pronóstico de los pacientes con COCE. Actualmente, Ki67 se emplea ampliamente para evaluar la proliferación celular y el riesgo de progresión tumoral, y su medición podría servir para personalizar las estrategias terapéuticas (17).

HSP60 y Survivina son biomarcadores significativos en el COCE, principalmente por su asociación con la progresión tumoral y la resistencia al tratamiento. HSP60, como proteína de respuesta al estrés, está implicada en la supervivencia de las células tumorales bajo condiciones adversas y contribuye a la progresión del cáncer (11,18). La sobreexpresión de Survivina está estrechamente relacionada con la resistencia a la apoptosis y una respuesta deficiente a los tratamientos convencionales, lo que la convierte en un objetivo terapéutico potencial para mejorar los resultados en el COCE (12,19).

PD-L1 y su receptor PD-1 han sido identificados como mecanismos clave de evasión inmunológica en el COCE. Los resultados muestran que PD-L1 está sobreexpresado en un número significativo de casos de COCE, y esta sobreexpresión se asocia con estadios avanzados y baja supervivencia (13,20). Esta vía de señalización es, por tanto, central en el desarrollo de terapias inmunológicas, como lo demuestra la investigación reciente sobre inhibidores de puntos de control inmunitario, que han mostrado mejoras potenciales en pacientes con COCE que no responden a terapias convencionales (21).

La pérdida de expresión de E-cadherina, un marcador de adhesión celular, sigue siendo uno de los mecanismos clave subyacentes a la transición epitelio-mesénquima (EMT), un proceso implicado en la migración y metástasis celular. En los estudios revisados, la pérdida de E-cadherina se ha asociado de forma constante con estadios avanzados del COCE y una progresión tumoral acelerada (14,22). Investigaciones recientes refuerzan esta observación, demostrando que la restauración de la E-cadherina podría inhibir la migración tumoral y constituir una estrategia terapéutica para ralentizar la progresión del COCE (23).

Stathmina (Op18) es otro biomarcador relevante implicado en la regulación de la dinámica de los microtúbulos y la proliferación celular. Una alta expresión de Stathmina se ha asociado con COCE en estadios avanzados, particularmente en pacientes con metástasis ganglionar (15,24). Esta proteína también ha demostrado una correlación con una menor supervivencia, lo que sugiere su utilidad como biomarcador pronóstico en el

COCE (23,25). El creciente interés por Stathmina como marcador de resistencia al tratamiento abre nuevas vías terapéuticas, especialmente en terapias dirigidas.

Los biomarcadores salivales son especialmente prometedores para el diagnóstico precoz del COCE, y biomarcadores como la Cathepsina B han demostrado la capacidad de identificar estadios iniciales de la enfermedad. El análisis de Cathepsina B en saliva reveló una correlación significativa con el grado histopatológico y la presencia de metástasis ganglionar, lo que la convierte en un posible biomarcador para el seguimiento no invasivo del COCE (16,26). Los resultados de Jain et al. (2021) muestran que estos biomarcadores salivales son especialmente sensibles para la detección temprana, ofreciendo una herramienta diagnóstica más accesible para los pacientes (27).

Los biomarcadores emergentes, como ALPK1, DPP-4 y TGM-3, ofrecen nuevas perspectivas en el manejo del COCE. ALPK1 ha demostrado una asociación significativa con metástasis ganglionar y mal pronóstico en tumores de COCE (20,28). De forma similar, el DPP-4, medido en suero y saliva, ha mostrado su capacidad para diferenciar entre lesiones precancerosas y cancerosas, lo que podría revolucionar el diagnóstico del COCE (29). Finalmente, el TGM-3, expresado tanto en tejidos tumorales como en suero, ha demostrado un fuerte valor pronóstico en pacientes con COCE sometidos a quimioterapia y radioterapia (18,30).

A pesar del enorme potencial de estos biomarcadores, todavía existen varios desafíos. La variabilidad en los métodos de detección, especialmente para los biomarcadores salivales, constituye una limitación importante para su uso clínico. Es esencial estandarizar las técnicas de medición y los protocolos de análisis para garantizar la fiabilidad y la reproducibilidad de los resultados. Además, la ausencia de biomarcadores altamente específicos para el COCE sugiere que el uso de un panel combinado podría mejorar la precisión diagnóstica. Se requieren estudios clínicos a gran escala, con cohortes de pacientes diversas, para validar estos biomarcadores y su capacidad para predecir la respuesta al tratamiento y monitorear la progresión de la enfermedad (29,31).

Conclusión

Este estudio destaca la importancia de biomarcadores como Ki67, HSP60, Survivina, Stathmina, E-cadherina, PD-L1 y Cathepsina B en el COCE. Estos biomarcadores

proporcionan información esencial sobre el comportamiento tumoral y el pronóstico, ofreciendo el potencial de mejorar el diagnóstico y las estrategias terapéuticas personalizadas. Se necesita más investigación para validar su aplicabilidad clínica y explorar su papel en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad.

Conflictos de interés:

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Ética:

Se obtuvo aprobación ética para todos los estudios incluidos en esta revisión, y todos ellos contaban con pacientes que dieron su consentimiento para participar.

Fuente de financiación:

No se recibió financiación para la realización de esta revisión.

Contribución de las autoras:

- Margot DE SOUSA ROQUES
- Mónica Paula LÓPEZ GALINDO

Bibliografía

1. Radaic A, Kamarajan P, Cho A, Wang S, Hung GC, Najaradegan F, et al. Biological biomarkers of oral cancer. *Periodontology* 2000. John Wiley and Sons Inc; 2023.
2. Mohajertehran F, Farshbaf A, Kashafi A, Shahabinejad M, Ebrahimzade S, Javan-Rashid A, et al. Evaluation of CD4 + tumor-infiltrating lymphocyte association with some clinicopathological indices of oral squamous cell carcinoma [Internet]. Vol. 1, *Dental Research Journal*. 2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480
3. Blatt S, Krüger M, Ziebart T, Sagheb K, Schiegnitz E, Goetze E, et al. Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017 May 1;45(5):722–30.
4. Hurník P, Režnarová J, Chyra Z, Motyka O, Putnová BM, Čermáková Z, et al. Enhancing oral squamous cell carcinoma prediction: the prognostic power of the worst pattern of invasion and the limited impact of molecular resection margins. *Front Oncol*. 2023;13.
5. Gualtero DF, Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: A systematic review. Vol. 74, *Acta Odontologica Scandinavica*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 170–7.

6. Wang L, Jiang N, Lee Chen C. Correlation between human papillomavirus protein expression and clinicopathological features in oral squamous cell carcinoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2024 Jan 1;38.
7. Yu B, Cao W, Zhang C, Xia R, Liu J, Yan M, et al. Prediction of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma based on protein profile. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Apr 3;16(4):363–73.
8. Dunkel J, Vaittinen S, Grénman R, Kinnunen I, Irjala H. Prognostic markers in stage I oral cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2435–41.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2009.
10. Gadbail AR, Sarode SC, Chaudhary MS, Gondivkar SM, Tekade SA, Yuwanati M, et al. Ki67 labelling index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science*. 2021;29.
11. Zhou Y, Tang Y, Luo J, Yang Y, Zang H, Ma J, et al. High expression of HSP60 and survivin predicts poor prognosis for oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health*. 2023 Dec 1;23(1).
12. Shabbir A, Waheed H, Ahmed S, Shaikh SS, Farooqui WA. Association of salivary Cathepsin B in different histological grades among patients presenting with oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2022 Dec 1;22(1).
13. Maruse Y, Kawano S, Jinno T, Matsubara R, Goto Y, Kaneko N, et al. Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jul 1;47(7):836–45.
14. López-Verdín S, Martínez-Fierro MDLL, Garza-Veloz II, Zamora-Perez A, Grajeda-Cruz J, González-González R, et al. E-Cadherin gene expression in oral cancer: Clinical and prospective data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jul 1;24(4):e444–51.
15. Vadla P, Deepthi G, Julakanti V, Jahagirdar D, Meruva S, Tantravahi S. Association of Stathmin (Op18) with TNM Staging and Grading of Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Role in Tumor Progression. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2022 May 1;23(5):497–502.
16. Segura IG, Secchi DG, Galíndez MF, Carrica A, Bologna-Molina R, Brunotto M, et al. Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, and E-cadherin patterns in oral squamous cell carcinoma and its relationship with GJA1 rs12197797 C/G. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022 Jul 1;27(4):e366–74.
17. Gadbail AR, Sarode SC, Chaudhary MS, Gondivkar SM, Tekade SA, Yuwanati M, et al. Ki67 labelling index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science*. 2021;29.
18. Drotárová Z, Rabajdová M, Mareková M, Kizek P, Vašková J. Considering SOD and miRNA analysis as potential prognostic markers in white lesion malignant

transformation: A report of two cases. *Medicine (United States)*. 2024 Dec 13;103(50):e40928.

19. Peterle GT, Maia LL, Trivilin LO, de Oliveira MM, dos Santos JG, Mendes SO, et al. PAI-1, CAIX, and VEGFA expressions as prognosis markers in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Jul 1;47(6):566–74.

20. Kujan O, Huang G, Ravindran A, Vijayan M, Farah CS. The role of cyclin-dependent kinases in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019;48(7):560–5.

21. Piersiala K, Farrajota Neves da Silva P, Hjalmarsson E, Kolev A, Kågedal Å, Starkhammar M, et al. CD4+ and CD8+ T cells in sentinel nodes exhibit distinct pattern of PD-1, CD69, and HLA-DR expression compared to tumor tissue in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*. 2021 Mar 1;112(3):1048–59.

22. Feng Y, Li Q, Chen J, Yi P, Xu X, Fan Y, et al. Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer. *Int J Oral Sci*. 2019 Mar 1;11(1).

23. Feitosa SG, Viana KF, Luna ECM, Costa FWG, Cavalcante RB, Chaves FN, et al. Immunohistochemical evaluation of GLUT-3 and GLUT-4 in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018 Jul 1;19(7):1779–83.

24. Lira Decker JM, De Oliveira Filho OV, Oliveira Freitas M, De Lima Silva-Fernandes IJ, Dantas TS, De Paula Campêl CS, et al. Pms2: A potential prognostic protein marker in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Jul 1;26(4):e451–8.

25. Zhou P, Xiao L, Xu X. Identification of E2F transcription factor 7 as a novel potential biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Head Face Med*. 2021 Dec 1;17(1).

26. Domingueti CB, Castilho DAQ, de Oliveira CE, Janini JBM, González-Arriagada WA, Salo T, et al. Eukaryotic translation elongation factor 1 δ , N-terminal propeptide of type I collagen and cancer-associated fibroblasts are prognostic markers of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Dec 1;130(6):700-707.e2.

27. Ju W tong, Xia R hui, Zhu D wang, Dou S jin, Zhu G pei, Dong M jun, et al. A pilot study of neoadjuvant combination of anti-PD-1 camrelizumab and VEGFR2 inhibitor apatinib for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2022 Dec 1;13(1).

28. Chen PK, Hua CH, Hsu HT, Kuo TM, Chung CM, Lee CP, et al. ALPK1 Expression Is Associated with Lymph Node Metastasis and Tumor Growth in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *American Journal of Pathology*. 2019 Jan 1;189(1):190–9.

29. Abdel Fattah Tarrad N, Gamil Shaker O, Abdelkawy M, Hassan S. Association of serum and salivary dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) with oral cancerous and precancerous lesions; an observational diagnostic accuracy study. *BMC Oral Health*. 2024 Dec 1;24(1):1206.

30. Nayak S, Bhatt MLB, Goel MM, Gupta S, Mahdi AA, Mishra A, et al. Tissue and serum expression of TGM-3 may be prognostic marker in patients of oral squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
31. Ramalingam S, Shantha S, Srinivasan CP, Priyathersini N, Muralitharan S, Sudhakar U, et al. Expression of mTOR, CD163, α -SMA, FOXP3 as survival predictors and its significance in patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2024 Dec 1;24(1).
32. Shen S, Zhang H, Qian Y, Zhou X, Li J, Zhang L, et al. Prognostic Analysis of Lactic Acid Metabolism Genes in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int Dent J*. 2024 Oct 1;74(5):1053–63.
33. Wu CL, Huang CC, Wu SY, Jiang SS, Tsai FY, Hsiao JR. A new scoring system facilitating diagnosis of oral squamous malignancy on biopsy specimens. *BMC Oral Health*. 2022 Dec 1;22(1).
34. Sakurai S, Ishida Y, Shintani T, Yamasaki S, Matsui K, Hamana T, et al. Clinical significance of integrin α V and β superfamily members and focal adhesion kinase activity in oral squamous cell carcinoma: a retrospective observational study. *Pathology and Oncology Research*. 2024;30.

Tabla 1. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Shiying Shen y cols 2024 (44)	★	-	★	★	★	★	★	★	-	7
Amol Ramchandra Gadbail y cols 2021 (48)	★	-	★	★	★	★	★	★	-	7

Tabla 2. Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observacionales con grupo control no randomizado.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Ying Zhou y cols 2023 (45)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Cheng-Lin Wu y cols 2022 (49)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Alveena Shabbir y cols 2022 (49)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Ignacio González Segura y cols 2022 (52)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Shigeru Sakurai y cols 2024 (46)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Purnima Vadla y cols 2022 (51)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Sandra López-Verdín y cols 2019 (53)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Y. Maruse y cols 2018 (47)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7

Tabla 3. Características de los estudios revisados parte 1.

Artículo	N°	Bio-marcadores analizados	Técnicas utilizadas	Factores de riesgo asociados	Hallazgos principales
Shiying Shen y cols (44)	338	CD274, HAVCR2, LAG3, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Análisis bioinformático	-	Expresión anómala de genes del metabolismo del ácido láctico en COCE
Ying Zhou y cols (45)	79	HSP60, Survivina	Análisis bioinformático Inmuno-histoquímica	Tabaco (60.8 %) Alcohol (51,9%) Nuez de areca (43%)	Mayor expresión de HSP60 en paciente con metástasis y estadio III-IV Survivina está altamente expresada en los tumores poco diferenciados
Cheng-Lin Wu y cols (49)	21	CK13, CK17, Ki-67, Ln5y2	Análisis bioinformático Inmuno-histoquímica Sistema de puntuación	Nuez de areca	96% alcanzan una puntuación ≥ 9 , lo que indica un alto riesgo de malignidad
Alveena Shabbir y cols (50)	60	Catepsina B	Sándwich ELISA Análisis estadístico	Tabaco Nuez de areca Genética Radiación UV Deficiencias nutricionales	Niveles salivales de catepsina B más altos en los pacientes con OSCC Correlación entre la catepsina B y el grado histológico (bien > probre > moderado) Los niveles de catepsina B aumentan con el tamaño del tumor La catepsina B podría ser un biomarcador salival no invasivo útil para el diagnóstico precoz del COCE.
Ignacio González Segura y cols (52)	46	Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, E-cadherina	Inmuno-histoquímica PCR-RFLP Análisis estadístico	Tabaco Alcohol	Expresión alterada de biomarcadores de adhesión celular $\searrow$ Cx43 y E-cadherina que sugiere una pérdida de adhesión celular que favorece la invasión tumoral. Sobreexpresión Bcl-2 y Ki67 que indica $\nearrow$ proliferacion e inhibicion apoptosis $\searrow$ Bax que confirma la supresion de la apoptosis
Shigeru Sakurai y cols (46)	96	Integrinas α V, β y FAK, pFAK	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	-	Expresión de integrinas relacionada con invasión La integrina β 8 se asocia con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos La pFAK (FAK fosforilada) se asocia a una reducción significativa de la supervivencia global de los pacientes.
Purnima Vadla y cols (51)	30	Stathmin (Op18)	Inmuno-histoquímica Análisis histopatológico Análisis estadístico	-	Stathmina asociada a progresión tumoral y estadificación TNM Correlación entre la expresión de Stathmin y el grado tumoral (bien < moderado < probre) La expresión de Stathmin es mayor en COCE pobremente diferenciado y cuando hay metástasis Estathmina aumenta en los estadios avanzados de la COCE (III-IV)

Sandra López-Verdín y cols (53)	40	E-cadherin (CDH1)	qRT-PCR Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	Tabaco Alcohol	Reducción expresión E-cadherina en COCE. Los pacientes con metástasis tienen menor expresión de E-cadherina Débil correlación positiva entre la expresión de E-cadherina y el tamaño del tumor ($\nearrow$ E-cadherina $\nearrow$ T) Débil correlación negativa ($\rho = -0,389$, $p = 0,001$) entre estadio y la expresión de E-cadherina ($\nearrow$ Estadio $\searrow$ E-cadherina)
Y. Maruse y cols (47)	97	PD-L1, PD-1, CD25	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	-	Expresión elevada de PD-L1/PD-1 se correlacionó con metástasis en los ganglios linfáticos (PD-1, localizada en los linfocitos T, es activada por PD-L1, reduciendo su capacidad para atacar el tumor.) Grupo C (OR = 3.99, $p = 0.035$): >1 hay asociación y 3,5% que esta debido al azar
Amol Ramchandra Gadbaile y cols (48)	217	Ki67	Inmuno-histoquímica Análisis estadístico	Tabaco Nuez de betel	Expresión Ki67 $\nearrow$ cuando $\searrow$ diferenciación tumoral (probre $>$ moderado $>$ bien) Ki67 mayor en estadios avanzados (III-IV) que en estadios tempranos (I-II) $\rightarrow$ Correlación significativa entre la expresión de Ki67 y la progresión tumoral ($p < 0,001$). Expresión elevada de Ki67 se asocia a un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos

Tabla 4. Características de los estudios revisados parte 2.

Artículo	Grado histológico	Estadio (TNM)	Presencia de metástasis ganglionar	Supervivencia o pronóstico
Shiying Shen y cols (44)	-	-	Si (subtipo 1)	El subtipo 1 mostró el peor pronóstico, con alta expresión de genes inmunosupresores (PD-L1, CTLA4, LAG3) y una carga mutacional elevada
Ying Zhou y cols (45)	<u>Bien diferenciado:</u> 73,4% <u>Moderadamente diferenciado:</u> 16,5% <u>Pobrememente diferenciado:</u> 10,1%	Estadio I: 29.1% Estadio II: 24.1% Estadio III: 21.5% Estadio IV: 25.3%	Si N1, N2, N3: 35.4 % de los pacientes con COCE	Menor supervivencia de los pacientes con alta expresión de HSP60 Alta expresión de HSP60 y survivina en COCE, asociada a peor pronóstico.
Cheng-Lin Wu y cols (49)	-	-	-	Nuevo sistema para mejorar el diagnóstico precoz así tener un mejor pronóstico Sistema de puntuación con 4 biomarcadores (CK13, CK17, Ki-67, Ln5y2) para diferenciar COCE de lesiones benignas
Alveena Shabbir y cols (50)	<u>Bien diferenciado:</u> 3,57 (2,85) ng/ml <u>Moderadamente diferenciado:</u> 0,7 (1,54) ng/ml <u>Pobrememente diferenciado:</u> 1,76 (6,6) ng/ml	T1: 0.87 (0.68) T2: 1.46 (1.03) T3: 1.89 (3.3) T4: 3.95 (5.82)	-	Detección precoz de la catepsina B podría mejorar el pronóstico.
Ignacio González Segura y cols (52)	-	-	-	La pérdida de expresión de Cx43 y E-cadherina se asocia a a progresión tumoral y la metástasis
Shigeru Sakurai y cols (46)	-	Estadio I: 10 pacientes Estadio II: 31 pacientes Estadio III: 16 pacientes Estadio IV: 39 pacientes	Si N1, N2, N3: 45 pacientes	Mayor expresión de integrinas correlacionada con peor pronóstico Implicación de las integrinas y FAK/pFAK en la progresión tumoral Supervivencia es menor con alta expresión de pFAK pFAK podría ser un biomarcador pronóstico para identificar a los pacientes de alto riesgo.
Purnima Vadla y cols (51)	<u>Bien diferenciado:</u> 14 pacientes (1.38 expresión de la estatmina) <u>Moderadamente diferenciado:</u> 10 pacientes (2.98 expresión de la estatmina) <u>Pobrememente diferenciado:</u> 6 pacientes (4.67 expresión de la estatmina)	Estadio I: 5 pacientes Estadio II: 7 pacientes Estadio III: 11 pacientes Estadio IV: 7 pacientes	Si, en 15 pacientes y tienen niveles de Stathmin más elevados	Stathmina correlacionada con progresión y estadios avanzados Pacientes con alta expresión de Stathmin tenían un peor pronóstico Stathmin podría ser un marcador predictivo de la agresividad tumoral
Sandra López-Verdín y cols (53)	-	<u>Estadios avanzados (III-IV):</u> 26 pacientes (77,5%) <u>Estadios iniciales (I-II):</u> 14	Si, en pacientes (67,5%)	E-cadherina podría ser un marcador pronóstico potencial, pero su utilidad para predecir la progresión del COCE sigue siendo limitada.

		pacientes (22,5%)		
Y. Maruse y cols (47)	<u>Bien diferenciado:</u> 62 pacientes (63,9 %) <u>Moderado y pobremente diferenciado:</u> 35 pacientes (36,1 %)	Estadio I-II: 54 pacientes (55,7 %) Estadios III-IV: 43 pacientes (44,3 %)	Si N1, N2, N3: 42 pacientes (43,3 %)	Pacientes con alta expresión PD-L1: tasa de supervivencia a 5 años del 69,2%, frente al 91,0% de los pacientes con baja expresión. Pacientes PD-1 positivos: tasa de supervivencia del 71,3%, frente al 86,3% de los pacientes negativos. PD-L1 y PD-1 son marcadores de malo pronóstico del COCE
Amol Ramcha ndra Gadbail y cols (48)	<u>Bien diferenciado:</u> 100 pacientes (46,08 %) <u>Moderadamente diferenciado:</u> 106 pacientes (48,84 %) <u>Pobremente diferenciado:</u> 11 pacientes (5,06 %)	Estadio I: 16 pacientes (7,37 %) Estadio II: 52 pacientes (23,96 %) Estadio III: 55 pacientes (25,34 %) Estadio IV: 94 pacientes (43,31 %)	Si, N1, N2, N3: 76 pacientes (35,02 %)	El Ki67 elevado es un marcador de mal pronóstico en el COCE (supervivencia más corta) Supervivencia a 5 años fue mayor con Ki67 ≤45 (93,3%), seguidos Ki67 entre 46-60 (46,8%), y menor para Ki67 ≥61 (23,3%)

Tabla 9. Asociación entre los biomarcadores y el estadio TNM

Estadio TNM	Biomarcadores	Impacto clínico
I	E-cadherina, CK13, CK17, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Mayor adhesión celular y diferenciación, menor agresividad.
II	VWCE, ZNF662, CGNL1, ZFP42	Asociado al metabolismo tumoral, posible diana terapéutica.
III	PD-L1 / PD-1, Ki67, HSP60, Survivina, Stathmina, Catepsina B	Mayor proliferación y resistencia celular, progresión tumoral.
IV	Integrinas α V, β , FAK / pFAK, Ln5 γ 2, Cx43, Bcl-2, Bax, CD274, HAVCR2, LAG3	Mayor invasión, migración tumoral, peor supervivencia.

BIOMARKERS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA ORAL: A SYSTEMATIC REVIEW

Running title: Biomarkers in oral squamous cell carcinoma oral

Authors:

Margot De Sousa Roques¹, Mónica Paula López Galindo²

¹ *5th-year dental student at the Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.*

² *Professor, Faculty of Dentistry, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain.*

Corresponding and reprints author:

Mónica Paula López Galindo

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

MONICAPAULA.LOPEZ@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most aggressive cancers in the oral cavity, often diagnosed at advanced stages, leading to significantly reduced survival rates. Traditional diagnostic methods, such as clinical examination and histopathology, have limitations in detecting early stages and assessing tumor variability. Molecular biomarkers, however, have shown great potential in overcoming these limitations by improving early diagnosis, prognosis, and personalized treatment. These biomarkers, when integrated with the TNM staging system, may provide more accurate and personalized clinical management.

Materials and Methods: A systematic review was conducted by searching PubMed, Scopus and Web of Science databases for studies on biomarkers in OSCC published between January 2018 and December 2024. The studies were selected based on strict inclusion and exclusion criteria, focusing on those that investigated biomarkers related to OSCC diagnosis, prognosis, and therapeutic implications.

Results: This review includes 10 studies involving 1024 patients with OSCC. Key biomarkers such as Ki67, HSP60, Survivin, E-cadherin, and PD-L1 were significantly associated with tumor progression, lymph node metastasis, and poor prognosis. The combined use of these biomarkers with traditional histopathological methods could enhance diagnostic accuracy, allowing for better patient stratification and more targeted treatment approaches. Additionally, saliva-based biomarkers have emerged as a promising, non-invasive diagnostic tool with high sensitivity and specificity for early detection of OSCC.

Conclusion: The identification of specific biomarkers can significantly enrich the diagnostic, prognostic, and therapeutic management of OSCC, complementing the TNM staging system. These biomarkers are linked to critical clinical variables such as metastasis, survival, and response to treatment. Saliva-based biomarkers hold promise due to their non-invasive nature, but further validation through multicenter studies and standardization is required for their widespread clinical adoption.

Key words: *Carcinoma, OSCC, Oral squamous cell carcinoma, Oral cancer, Oral carcinoma, Biomarkers, Biomarker, Saliva, Diagnosis, Prognosis, Stratification.*

Introduction

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) represents about 90% of oral cancers and remains one of the most common cancers in the head and neck region. Despite advances in treatment, the 5-year survival rate remains low, mainly due to the late detection of the disease (1). Early detection is crucial as it can significantly improve survival rates, particularly when diagnosed at an early stage, where survival rates can exceed 85% (2). However, OSCC is often diagnosed at an advanced stage, limiting therapeutic options and negatively impacting clinical outcomes (3).

Molecular biomarkers have emerged as a promising solution to improve early diagnosis, prognosis, and management of OSCC. Biomarkers such as Ki67, HSP60, survivin, PD-L1, and E-cadherin have been associated with tumor progression, lymphatic metastasis, and poor prognosis (4,5). For instance, Ki67 expression is related to increased cellular proliferation, while elevated PD-L1 and HSP60 expression suggest immune evasion and treatment resistance (3,6).

A promising aspect of biomarker use is their detection in non-invasive body fluids like saliva. Studies have demonstrated that salivary biomarkers, such as IL-8 and MMP-1 proteins, are frequently associated with OSCC and can differentiate OSCC patients from healthy individuals (7). While salivary biomarkers show great potential for early detection, further research is needed to validate their use in large-scale clinical trials (5).

Integrating biomarkers into the current TNM staging system could improve diagnostic accuracy by providing insights into the molecular biology of the tumor, such as depth of invasion (DOI) and extracapsular spread of lymph nodes, which are not always well accounted for in the current classification (8). Although biomarkers offer a new avenue for better clinical management of OSCC patients, their implementation in clinical practice requires additional studies and validation of these biomarkers in larger cohorts (2,7).

Material and methods

The present systematic review was carried out following the statement of the PRISMA Guide (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses) (9)

Protocol and focus question:

The Medline-PubMed database (United States National Library of Medicine), Scopus and Web of Science were used to search for indexed articles that evaluated biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma, published from January 2018 to December 2024, to answer the following question:

In patients with oral squamous cell carcinoma, does the identification of specific biomarkers, compared to conventional clinical and histopathological methods, improve diagnosis, prognosis, and therapeutic management?

This study question was set according to the PICO structured question. The question format was established as follows:

- **P:** Patients with oral squamous cell carcinoma
- **I:** Identification of specific biomarkers for diagnosis
- **C:** Conventional clinical and histopathological methods with the TNM classification (without biomarkers)
- **O:** Improvement in diagnosis and prognosis

Selection criteria:

Inclusion criteria:

- **Type of study:** Publications in English, cohort studies, cross-sectional, and case-control studies.
- **Type of Population:** Patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC), diagnosed with clinical and histopathological methods, and those evaluated using molecular biomarkers.
- **Type of intervention:** Assessing specific biomarkers in oral squamous cell carcinoma, comparing conventional diagnostic methods (clinical and histopathological) with biomarker analysis, focusing on salivary biomarkers for early diagnosis and prognosis.
- **Type of results:** Articles evaluating the concentration levels of different salivary biomarkers/proteins in patients with oral squamous cell carcinoma, including

comparisons between advanced and early stages, and assessing their correlation with clinical parameters (e.g., TNM classification).

Exclusion criteria:

Exclusion criteria were as follows: systematic reviews, case reports, expert opinions, unpublished articles, in vitro studies, animal studies, studies not directly related to oral squamous cell carcinoma (OSCC), studies not using the updated TNM classification (2018), and studies with unclear or unvalidated methodologies.

Search strategy:

An electronic search was conducted in Medline-PubMed database with the aim of identifying studies related to biomarkers and oral squamous cell carcinoma (OSCC). The search strategy was guided by the PICO question. The search terms used included: "Carcinoma", "OSCC", "Oral squamous cell carcinoma", "Oral cancer", "Oral carcinoma", "Biomarkers", "Biomarker", "Saliva", "Diagnosis", "Prognosis", "Stratification". These terms were combined using the operators "AND" and "OR." Filters applied included articles published between 2018 and 2024, in English.

Selection process:

The study selection process was carried out in two stages. First, duplicates were removed using Mendeley, followed by the initial stage of screening. The title and abstract of each article were reviewed, and the inclusion and exclusion criteria were applied. In the second stage of screening, the full text of each article was read, and the inclusion and exclusion criteria were re-applied. Articles that did not meet the inclusion criteria were discarded and documented in a table that included the author's name, publication year, article title, and the reason for exclusion. The remaining articles that met the inclusion criteria were included in the systematic review. Each step was documented in the PRISMA 2020 flow diagram.

Data Collection:

The selection of the studies was carried out by two reviewers (ML, MDS). A selection process was followed to identify relevant studies. The following data were extracted from the included studies: author's surname and year of publication, age of subjects, gender, subjects with oral squamous cell carcinoma (OSCC), cancer staging (TNM classification). This data extraction was crucial for evaluating the relevance of the biomarkers and their association with OSCC diagnosis, prognosis, and management.

Risk of bias tool and quality assessment:

To measure the quality of non-randomized observational studies, the Newcastle-Ottawa Scale was used; "low risk of bias" was considered in the case of a $\geq 7-9$, "intermediate" for 5-6 points and "high risk of bias" in the case of ≤ 4 . The Newcastle-Ottawa Scale was used to assess the quality of the included studies (Table 1y 2).

Data Synthesis:

The extracted data were divided into qualitative and quantitative variables. The qualitative variables included the following: author's surname and year of publication, gender, subjects with oral squamous cell carcinoma (OSCC), cancer staging (TNM classification) and methods used to assess the biomarkers. The quantitative variables included sample size (number of participants), age, and sex. Additionally, we extracted information on the biomarkers assessed, including the type of protein or biomarker identified, and the methods used to evaluate these biomarkers.

Results

Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in OSCC

This systematic review included 10 relevant studies that focused on various biomarkers associated with oral squamous cell carcinoma (OSCC), including Ki67, HSP60, Survivin, PD-L1, E-cadherin, Cathepsin B, and Stathmin.

Ki67 and Prognosis in OSCC

The Ki67 labeling index (LI) was significantly higher in OSCC tissues compared to normal tissues. Ki67, a marker of cellular proliferation, was associated with tumor aggressiveness and poor prognosis. The study by Gad bail et al. (2021) reported that Ki67 expression was elevated in advanced stages of OSCC and was correlated with nodal

metastasis and reduced survival rates. Additionally, Ki67 was shown to be a reliable biomarker for assessing the proliferative potential of OSCC cells and their correlation with poor clinical outcomes (10).

HSP60 and Survivin Expression

HSP60 and Survivin were frequently overexpressed in OSCC tissues, particularly in high-grade tumors. Overexpression of HSP60 was linked to tumor progression and metastasis. The study by Vadla et al. (2022) showed that high HSP60 expression was correlated with poor survival outcomes, indicating its role in the aggressive behavior of OSCC (11). Similarly, Survivin expression was significantly higher in OSCC tissues and associated with advanced disease stages and poor prognosis (12).

PD-L1 and PD-1 in OSCC

The expression of PD-L1 and PD-1 was significantly elevated in OSCC tissues. PD-L1 was overexpressed in 64.9% of OSCC cases, while PD-1 was similarly elevated in 61.9% of patients. These markers were associated with cervical lymph node metastasis and poor prognosis. The findings by Maruse et al. (2018) demonstrated that high expression of PD-L1/PD-1 was linked to immune evasion and poor survival in OSCC patients (13).

E-cadherin Downregulation

E-cadherin, a key cell adhesion molecule, was downregulated in OSCC tissues, particularly in tumors with metastatic potential. The loss of E-cadherin expression was associated with the epithelial-mesenchymal transition (EMT), a process involved in tumor invasion and metastasis. The study by López-Verdín et al. (2019) found that decreased E-cadherin expression correlated with poor differentiation and increased metastatic potential in OSCC (14).

Stathmin (Op18) and Tumor Progression

Stathmin (Op18) was found to be overexpressed in OSCC tissues, particularly in high-grade tumors and those with lymph node metastasis. Overexpression of Stathmin was linked to poor clinical outcomes, and its role as a prognostic biomarker for OSCC was highlighted. (15).

Salivary Biomarkers

Cathepsin B, a protease involved in tumor invasion and metastasis, was significantly elevated in the saliva of OSCC patients, particularly those with high tumor grade and lymph node metastasis. The study by Vadla et al. (2022) reported that Cathepsin B in

saliva showed high sensitivity and specificity for diagnosing OSCC, suggesting its potential for early detection and monitoring of disease progression (16).

Statistical Analysis

The statistical analysis showed significant correlations between Ki67, HSP60, and PD-L1 with poor prognosis. For instance, patients with high Ki67 LI had significantly lower 3-year survival rates (37.7%) compared to those with low Ki67 LI (96.2%) (10). Additionally, PD-L1 and Survivin overexpression were associated with shorter overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) (12,13).

Discussion

This review examined several biomarkers associated with oral squamous cell carcinoma (OSCC), highlighting their diagnostic, prognostic, and therapeutic roles. Biomarkers such as Ki67, HSP60, Survivin, PD-L1, E-cadherin, Stathmin, and Cathepsin B have shown significant associations with tumor progression, metastasis, and poor prognosis, supported by the results from the studies analyzed. However, several new biomarkers are also emerging as potential candidates, including ALPK1, DPP-4, and TGM-3, which bring new perspectives to the field of OSCC.

The proliferation marker Ki67 remains one of the most widely used biomarkers to predict the aggressiveness of OSCC. High expression of Ki67 is associated with advanced disease stages, lymph node metastasis, and reduced survival (10,13). This conclusion is confirmed by several studies analyzed in this review, which underline its central role in determining the prognosis of OSCC patients. Ki67 is now widely used to assess cellular proliferation and the risks of tumor progression, and its measurement could be used to personalize therapeutic strategies. (17)

HSP60 and Survivin are significant biomarkers in OSCC, mainly due to their association with tumor progression and resistance to treatment. HSP60, as a stress response protein, is involved in the survival of tumor cells under stress and contributes to cancer progression (11,18). The overexpression of Survivin is strongly linked to resistance to apoptosis and poor response to conventional treatments, making it a potential therapeutic target to improve treatment outcomes in OSCC (12,19).

PD-L1 and its receptor PD-1 have been identified as key immune evasion mechanisms in OSCC. The results show that PD-L1 is overexpressed in a significant number of OSCC

cases, and this overexpression is linked to advanced stages and poor survival (13,20). This signaling pathway is thus central to the development of immunological therapies, as demonstrated by recent work on immune checkpoint inhibitors, which show potential improvement in outcomes for patients with OSCC who have failed conventional therapies (21).

The loss of E-cadherin expression, a marker of cell adhesion, remains one of the key mechanisms underlying epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), a process involved in the migration and metastasis of tumor cells. In the studies we examined, the loss of E-cadherin has been consistently associated with advanced OSCC stages and faster tumor progression (14,22). This observation is reinforced by recent research showing that the restoration of E-cadherin could inhibit tumor migration and provide a potential therapeutic approach to slow OSCC progression (23).

Stathmin (Op18) is another interesting biomarker involved in regulating microtubule dynamics and cellular proliferation. High Stathmin expression has been associated with advanced-stage OSCC, particularly in patients with lymph node metastasis (15,24). This protein has also shown a correlation with poor survival, suggesting it could be used as a prognostic biomarker in OSCC (23,25). The growing interest in Stathmin as a biomarker for treatment resistance opens new therapeutic avenues, particularly in targeted therapies.

Salivary biomarkers are particularly promising for the early diagnosis of OSCC, and biomarkers such as Cathepsin B have shown the ability to identify early stages of the disease. Analysis of Cathepsin B in saliva revealed a significant correlation with histopathological grade and the presence of lymph node metastasis, making it a potential biomarker for non-invasive OSCC monitoring (16,26). The results of Jain et al. (2021) show that these salivary biomarkers are particularly sensitive for early detection, offering a more accessible diagnostic tool for patients (27).

Emerging biomarkers such as ALPK1, DPP-4, and TGM-3 offer new perspectives for OSCC management. ALPK1 has shown a significant association with lymph node metastasis and poor prognosis in OSCC tumors (20,28). Similarly, DPP-4, measured in serum and saliva, has proven its ability to differentiate between precancerous and cancerous lesions, which could revolutionize OSCC diagnosis (29). Finally, TGM-3, expressed in

tumor tissues and serum, has shown strong prognostic value in the management of OSCC patients undergoing chemotherapy and radiotherapy (18,30).

Despite the enormous potential of these biomarkers, several challenges remain. Variability in biomarker detection methods, particularly for salivary biomarkers, constitutes a major limitation for their clinical use. Standardizing measurement techniques and analysis protocols is essential to ensure the reliability and reproducibility of results. Furthermore, the absence of highly specific biomarkers for OSCC suggests that a combined panel may improve diagnostic accuracy. Future large-scale clinical studies, involving diverse patient cohorts, are needed to validate these biomarkers and their ability to predict treatment response and monitor disease progression (29,31).

Conclusion

This study highlights the significance of biomarkers such as Ki67, HSP60, Survivin, Stathmin, E-cadherin, PD-L1, and Cathepsin B in OSCC. These biomarkers provide essential insights into tumor behavior and prognosis, offering the potential for improved diagnosis and personalized treatment strategies. Further research is needed to validate their clinical applicability and to explore their role in monitoring treatment responses and disease progression.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Ethics: Ethical approval was obtained for all studies included in this review, and all studies involved patients who consented to participate.

Source of Funding: No funding source was received for this review.

Authors' Contributions :

- Margot DE SOUSA ROQUES.
- Mónica Paula LÓPEZ GALINDO

References

1. Radaic A, Kamarajan P, Cho A, Wang S, Hung GC, Najarzadegan F, et al. Biological biomarkers of oral cancer. *Periodontology* 2000. John Wiley and Sons Inc; 2023.
2. Mohajertehran F, Farshbaf A, Kashafi A, Shahabinejad M, Ebrahimzade S, Javan-Rashid A, et al. Evaluation of CD4 + tumor-infiltrating lymphocyte association with some clinicopathological indices of oral squamous cell carcinoma [Internet]. Vol. 1, *Dental Research Journal*. 2022. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1480
3. Blatt S, Krüger M, Ziebart T, Sagheb K, Schiegnitz E, Goetze E, et al. Biomarkers in diagnosis and therapy of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017 May 1;45(5):722–30.
4. Hurník P, Režnarová J, Chyra Z, Motyka O, Putnová BM, Čermáková Z, et al. Enhancing oral squamous cell carcinoma prediction: the prognostic power of the worst pattern of invasion and the limited impact of molecular resection margins. *Front Oncol*. 2023;13.
5. Gualtero DF, Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: A systematic review. Vol. 74, *Acta Odontologica Scandinavica*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 170–7.
6. Wang L, Jiang N, Lee Chen C. Correlation between human papillomavirus protein expression and clinicopathological features in oral squamous cell carcinoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2024 Jan 1;38.
7. Yu B, Cao W, Zhang C, Xia R, Liu J, Yan M, et al. Prediction of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma based on protein profile. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Apr 3;16(4):363–73.
8. Dunkel J, Vaittinen S, Grénman R, Kinnunen I, Irjala H. Prognostic markers in stage I oral cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2435–41.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Antes G, Atkins D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2009.
10. Gadbail AR, Sarode SC, Chaudhary MS, Gondivkar SM, Tekade SA, Yuwanati M, et al. Ki67 labelling index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science*. 2021;29.

11. Zhou Y, Tang Y, Luo J, Yang Y, Zang H, Ma J, et al. High expression of HSP60 and survivin predicts poor prognosis for oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health*. 2023 Dec 1;23(1).
12. Shabbir A, Waheed H, Ahmed S, Shaikh SS, Farooqui WA. Association of salivary Cathepsin B in different histological grades among patients presenting with oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2022 Dec 1;22(1).
13. Maruse Y, Kawano S, Jinno T, Matsubara R, Goto Y, Kaneko N, et al. Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jul 1;47(7):836–45.
14. López-Verdín S, Martínez-Fierro MDLL, Garza-Veloz II, Zamora-Perez A, Grajeda-Cruz J, González-González R, et al. E-Cadherin gene expression in oral cancer: Clinical and prospective data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jul 1;24(4):e444–51.
15. Vadla P, Deepthi G, Julakanti V, Jahagirdar D, Meruva S, Tantravahi S. Association of Stathmin (Op18) with TNM Staging and Grading of Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Role in Tumor Progression. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2022 May 1;23(5):497–502.
16. Segura IG, Secchi DG, Galíndez MF, Carrica A, Bologna-Molina R, Brunotto M, et al. Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, and E-cadherin patterns in oral squamous cell carcinoma and its relationship with GJA1 rs12197797 C/G. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022 Jul 1;27(4):e366–74.
17. Gadbail AR, Sarode SC, Chaudhary MS, Gondivkar SM, Tekade SA, Yuwanati M, et al. Ki67 labelling index predicts clinical outcome and survival in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science*. 2021;29.
18. Drotárová Z, Rabajdová M, Mareková M, Kizek P, Vašková J. Considering SOD and miRNA analysis as potential prognostic markers in white lesion malignant transformation: A report of two cases. *Medicine (United States)*. 2024 Dec 13;103(50):e40928.
19. Peterle GT, Maia LL, Trivilin LO, de Oliveira MM, dos Santos JG, Mendes SO, et al. PAI-1, CAIX, and VEGFA expressions as prognosis markers in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Jul 1;47(6):566–74.
20. Kujan O, Huang G, Ravindran A, Vijayan M, Farah CS. The role of cyclin-dependent kinases in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2019;48(7):560–5.

21. Piersiala K, Farrajota Neves da Silva P, Hjalmarsson E, Kolev A, Kågedal Å, Starkhammar M, et al. CD4+ and CD8+ T cells in sentinel nodes exhibit distinct pattern of PD-1, CD69, and HLA-DR expression compared to tumor tissue in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2021 Mar 1;112(3):1048–59.
22. Feng Y, Li Q, Chen J, Yi P, Xu X, Fan Y, et al. Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer. *Int J Oral Sci.* 2019 Mar 1;11(1).
23. Feitosa SG, Viana KF, Luna ECM, Costa FWG, Cavalcante RB, Chaves FN, et al. Immunohistochemical evaluation of GLUT-3 and GLUT-4 in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2018 Jul 1;19(7):1779–83.
24. Lira Decker JM, De Oliveira Filho OV, Oliveira Freitas M, De Lima Silva-Fernandes IJ, Dantas TS, De Paula Campêl CS, et al. Pms2: A potential prognostic protein marker in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Jul 1;26(4):e451–8.
25. Zhou P, Xiao L, Xu X. Identification of E2F transcription factor 7 as a novel potential biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Head Face Med.* 2021 Dec 1;17(1).
26. Domingueti CB, Castilho DAQ, de Oliveira CE, Janini JBM, González-Arriagada WA, Salo T, et al. Eukaryotic translation elongation factor 1 δ , N-terminal propeptide of type I collagen and cancer-associated fibroblasts are prognostic markers of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 Dec 1;130(6):700-707.e2.
27. Ju W tong, Xia R hui, Zhu D wang, Dou S jin, Zhu G pei, Dong M jun, et al. A pilot study of neoadjuvant combination of anti-PD-1 camrelizumab and VEGFR2 inhibitor apatinib for locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2022 Dec 1;13(1).
28. Chen PK, Hua CH, Hsu HT, Kuo TM, Chung CM, Lee CP, et al. ALPK1 Expression Is Associated with Lymph Node Metastasis and Tumor Growth in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *American Journal of Pathology.* 2019 Jan 1;189(1):190–9.
29. Abdel Fattah Tarrad N, Gamil Shaker O, Abdelkawy M, Hassan S. Association of serum and salivary dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) with oral cancerous and precancerous lesions; an observational diagnostic accuracy study. *BMC Oral Health.* 2024 Dec 1;24(1):1206.

30. Nayak S, Bhatt MLB, Goel MM, Gupta S, Mahdi AA, Mishra A, et al. Tissue and serum expression of TGM-3 may be prognostic marker in patients of oral squamous cell carcinoma undergoing chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6).
31. Ramalingam S, Shantha S, Srinivasan CP, Priyathersini N, Muralitharan S, Sudhakar U, et al. Expression of mTOR, CD163, α -SMA, FOXp3 as survival predictors and its significance in patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*. 2024 Dec 1;24(1).
32. Shen S, Zhang H, Qian Y, Zhou X, Li J, Zhang L, et al. Prognostic Analysis of Lactic Acid Metabolism Genes in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int Dent J*. 2024 Oct 1;74(5):1053–63.
33. Wu CL, Huang CC, Wu SY, Jiang SS, Tsai FY, Hsiao JR. A new scoring system facilitating diagnosis of oral squamous malignancy on biopsy specimens. *BMC Oral Health*. 2022 Dec 1;22(1).
34. Sakurai S, Ishida Y, Shintani T, Yamasaki S, Matsui K, Hamana T, et al. Clinical significance of integrin α V and β superfamily members and focal adhesion kinase activity in oral squamous cell carcinoma: a retrospective observational study. *Pathology and Oncology Research*. 2024;30.

Table 1. Measurement of the risk of bias in non-randomized observational studies using the Newcastle-Ottawa scale – cohort observational studies without a control group.

	Cohort representativeness	Selection of the unexposed cohort	Exposure verification	Demonstration of the absence of the variable of	Comparability (most important factor)	Comparability (other factors)	Measurement of outcomes	Sufficient follow-up	Dropout rate	Total
Shiying Shen y cols 2024 (32)	★	-	★	★	★	★	★	★	-	7
Amol Ramchandra Gadail y cols 2021 (10)	★	-	★	★	★	★	★	★	-	7

Table 2. Measurement of the risk of bias in non-randomized observational studies using the Newcastle-Ottawa scale – observational studies with a non-randomized control group.

	Definition of the cases	Representativeness	Selection of the controls	Definition of the controls	Comparability (most important factor)	Comparability (any other variable)	Verification of exposure	Same method for both groups	Dropout rate	Total
Ying Zhou y cols 2023 (11)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Cheng-Lin Wu y cols 2022 (33)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Alveena Shabbir y cols 2022 (33)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Ignacio González Segura y cols 2022 (16)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Shigeru Sakurai y cols 2024 (34)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Purnima Vadla y cols 2022 (15)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Sandra López-Verdín y cols 2019 (14)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7
Y. Maruse y cols 2018 (13)	★	★	★	★	★	★	★	★	-	7

Table 3. Characteristics of the Reviewed Studies Part 1.

Article	N°	Biomarkers analyzed	Techniques used	Associated risk factors	Main findings
Shiying Shen y cols (32)	338	CD274, HAVCR2, LAG3, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Bioinformatics analysis	-	Anomalous expression of lactic acid metabolism genes in COCE
Ying Zhou y cols (11)	79	HSP60, Survivin	Bioinformatics analysis Immuno-histochemistry	Tobacco (60.8 %) Alcohol (51,9%) Areca nut (43%)	Increased expression of HSP60 in patients with metastasis and stage III-IV Survivin is highly expressed in poorly differentiated tumors.
Cheng-Lin Wu y cols (33)	21	CK13, CK17, Ki-67, Ln5y2	Bioinformatics analysis Immuno-histochemistry Scoring system	Areca nut	96% score ≥ 9 , indicating a high risk of malignancy.
Alveena Shabbir y cols (12)	60	Cathepsin B	Sandwich ELISA Statistical analysis	Tobacco Areca nut Genetics UV radiation Nutritional deficiencies	Higher salivary cathepsin B levels in patients with OSCC Correlation between cathepsin B and histological grade (good > poor > moderate) Cathepsin B levels increase with tumor size Cathepsin B could be a useful non-invasive salivary biomarker for early diagnosis of OSCC.
Ignacio González Segura y cols (16)	46	Connexin 43, Bcl-2, Bax, Ki67, E-cadherin	Immuno-histochemistry PCR-RFLP Statistical analysis	Tobacco Alcohol	Altered expression of cell adhesion biomarkers ⌋ Cx43 and E-cadherin suggesting a loss of cell adhesion favoring tumor invasion. Bcl-2 and Ki67 overexpression indicating proliferation and inhibition of apoptosis. ⌋ Bax confirming suppression of apoptosis.
Shigeru Sakurai y cols (34)	96	Integrins αV , β and FAK, pFAK	Immuno-histochemistry Statistical analysis	-	Invasion-related integrin expression Integrin $\beta 8$ is associated with an increased risk of lymph node metastasis. pFAK (phosphorylated FAK) is associated with significantly reduced overall survival of patients.

Table 4. Characteristics of the Reviewed Studies Part 1. BIS

Article	N°	Biomarkers analyzed	Techniques used	Associated risk factors	Main findings
Purnima Vadla y cols (15)	30	Stathmin (Op18)	Immuno-histochemistry Histopathological analysis Statistical analysis	-	Stathmin associated with tumor progression and TNM staging Correlation between Stathmin expression and tumor grade (well < moderate < poor) Stathmin expression is higher in poorly differentiated SCC and when metastases are present. Stathmin increases in advanced stages of ESCC (III-IV)
Sandra López-Verdín y cols (14)	40	E-cadherin (CDH1)	qRT-PCR Immuno-histochemistry Statistical analysis	Tobacco Alcohol	Reduced E-cadherin expression in ESCC. Patients with metastases have lower E-cadherin expression. Weak positive correlation between E-cadherin expression and tumor size (E-cadherin T). weak negative correlation ($\rho = -0.389$, $p = 0.001$) between stage and E-cadherin expression (Estadio $\searrow$ E-cadherin)
Y. Maruse y cols (13)	97	PD-L1, PD-1, CD25	Immuno-histochemistry Statistical analysis	-	Elevated PD-L1/PD-1 expression correlated with lymph node metastasis (PD-1, located on T lymphocytes, is activated by PD-L1, reducing its ability to attack the tumor). Group C (OR = 3.99, $p = 0.035$): >1 there is association and 3.5% that it is due to chance.
Amol Ramchandra Gadbaile y cols (10)	217	Ki67	Immuno-histochemistry Statistical analysis	Tobacco Betel nut	Ki67 expression when $\searrow$ tumor differentiation (poor > moderate > good) Ki67 expression higher in advanced stages (III-IV) than in early stages (I-II). Significant correlation between Ki67 expression and tumor progression ($p < 0.001$). Elevated Ki67 expression is associated with an increased risk of lymph node metastasis.

Table 5. Characteristics of the Reviewed Studies Part 2.

Article	Histological grade	Stage (TNM)	Presence of lymph node metastasis	Survival or prognosis
Shiying Shen y cols (32)	-	-	Yes (subtype 1)	Subtype 1 showed the worst prognosis, with high expression of immunosuppressive genes (PD-L1, CTLA4, LAG3) and a high mutational load.
Ying Zhou y cols (11)	<u>Well-differentiated</u> : 73.4%. <u>Moderately differentiated</u> : 16.5%. <u>Poorly differentiated</u> : 10.1%.	Stage I: 29.1%. Stage II: 24.1%. Stage III: 21.5%. Stage IV: 25.3%	Yes N1, N2, N3: 35.4 % of patients with COCE	Poorer survival of patients with high HSP60 expression High expression of HSP60 and Survivin in ESCC associated with worse prognosis.
Cheng-Lin Wu y cols (33)	-	-	-	New system to improve early diagnosis and better prognosis. Scoring system with 4 biomarkers (CK13, CK17, Ki-67, Ln5γ2) to differentiate ESCC from benign lesions
Alveena Shabbir y cols (12)	<u>Well-differentiated</u> : 3.57 (2.85) ng/ml <u>Moderately differentiated</u> : 0.7 (1.54) ng/ml <u>Poorly differentiated</u> : 1.76 (6.6) ng/ml	T1: 0.87 (0.68) T2: 1.46 (1.03) T3: 1.89 (3.3) T4: 3.95 (5.82)	-	Early detection of cathepsin B could improve prognosis.
Ignacio González Segura y cols (16)	-	-	-	Loss of Cx43 and E-cadherin expression is associated with tumor progression and metastasis.
Shigeru Sakurai y cols (34)	-	Stage I: 10 patients Stage II: 31 patients Stage III: 16 patients Stage IV: 39 patients	Yes N1, N2, N3: 45 patients	Increased integrin expression correlates with worse prognosis. Involvement of integrins and FAK/pFAK in tumor progression Survival is lower with high pFAK expression pFAK could be a prognostic biomarker to identify high-risk patients.

Table 6. Characteristics of the Reviewed Studies Part 2. BIS

Article	Histological grade	Stage (TNM)	Presence of lymph node metastasis	Survival or prognosis
Purnima Vadla y cols (15)	<u>Well-differentiated</u> : 14 patients (1.38 statin expression) <u>Moderately differentiated</u> : 10 patients (2.98 statin expression) <u>Poorly differentiated</u> : 6 patients (4.67 statin expression)	Stage I: 5 patients Stage II: 7 patients Stage III: 11 patients Stage IV: 7 patients	Yes, in 15 patients and they have higher Stathmin levels.	Stathmin correlated with progression and advanced stages Patients with high Stathmin expression had worse prognosis Stathmin could be a predictive marker of tumor aggressiveness
Sandra López-Verdín y cols (14)	-	<u>Advanced stages (III-IV)</u> : 26 patients (77.5%) <u>Early stages (I-II)</u> : 14 patients (22,5%)	Yes, in 67.5% of patients	E-cadherin could be a potential prognostic marker, but its usefulness in predicting progression of ESCC remains limited.
Y. Maruse y cols (13)	<u>Well-differentiated</u> : 62 patients (63.9 %) <u>Moderate and poorly differentiated</u> : 35 patients (36.1 %)	Stages I-II: 54 patients (55.7%) Stages III-IV: 43 patients (44.3 %)	Yes N1, N2, N3: 42 patients (43,3 %)	Patients with high PD-L1 expression: 5-year survival rate of 69.2%, compared to 91.0% for patients with low expression. PD-1 positive patients: 71.3% survival rate, compared to 86.3% for PD-1 negative patients. PD-L1 and PD-1 are markers of poor prognosis in ESCC.
Amol Ramchandra Gadbail y cols (10)	<u>Well differentiated</u> : 100 patients (46.08 %) <u>Moderately differentiated</u> : 106 patients (48.84 %) <u>Poorly differentiated</u> : 11 patients (5.06 %)	Stage I: 16 patients (7.37 %) Stage II: 52 patients (23.96 %) Stage III: 55 patients (25.34 %) Stage IV: 94 patients (43.31 %)	Yes, N1, N2, N3: 76 patients (35,02 %)	Elevated Ki67 is a marker of poor prognosis in ESCC (shorter survival). 5-year survival was highest with Ki67 ≤45 (93.3%), followed by Ki67 between 46-60 (46.8%), and lowest for Ki67 ≥61 (23.3%)

Table 7. Association Between Biomarkers and TNM Stage

Stage TNM	Biomarkers	Clinical impact
I	E-cadherin, CK13, CK17, TP53, CDKN2A, NOTCH1	Increased cell adhesion and differentiation, reduced aggressiveness.
II	VWCE, ZNF662, CGNL1, ZFP42	Associated with tumor metabolism, a possible therapeutic target.
III	PD-L1 / PD-1, Ki67, HSP60, Survivin, Stathmin, Cathepsin B	Increased cell proliferation and resistance, tumor progression.
IV	Integrins α V, β , FAK / pFAK, Ln5y2, Cx43, Bcl-2, Bax, CD274, HAVCR2, LAG3	Increased invasion, tumor migration, worse survival.