



Biomarcadores y carcinoma oral de células escamosas. Una actualización

Íñigo Gaitán-Salvatella¹, Diana Ivette Rivera-Reza²,
Luis Alberto Gaitán-Cepeda³

- ¹. Biofabrication group, Departamento de Farmacia, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, Valencia, España. <https://orcid.org/0000-0001-9601-0673>
- ². Departamento de Medicina y Patología Oral y Maxilofacial. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México. México. <https://orcid.org/0000-0001-7704-5598>
- ³. Departamento de Medicina y Patología Oral y Maxilofacial. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México. México. <https://orcid.org/0000-0003-4777-6829>

Autor de correspondencia:

Dr. Luis Alberto Gaitán-Cepeda
E-mail: lgaitan@unam.mx

Recibido: 28 noviembre 2025

Aceptado: 22 enero 2026

Citar como:

Gaitán-Salvatella I, Rivera Reza DI, Gaitán-Cepeda LA. Biomarcadores y carcinoma oral de células escamosas. Una actualización [Biomarkers and Oral Squamous Cell Carcinoma. An Update]. *Rev Odontol Mex.* 2026; 30(1): 24-34. DOI: <https://doi.org/10.22201/fo.1870199xp.2026.30.1.94334>

RESUMEN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es un problema de salud pública, constituye la neoplasia maligna predominante de la cavidad oral. El cáncer oral se asocia con altas tasas de mortalidad y una morbilidad considerable, lo que afecta profundamente la calidad de vida de los pacientes. La identificación y el uso de biomarcadores fiables, como α -SMA, E-cadherina, N-cadherina, CEA, EGF, CK19 o p53, se han vuelto cruciales para la detección precoz, el diagnóstico preciso

y la vigilancia eficaz de la progresión y la recurrencia de la enfermedad. Por lo tanto, la presente revisión tiene como objetivo proporcionar un análisis exhaustivo de los biomarcadores utilizados en el diagnóstico del COCE, abarcando sus diversas aplicaciones, tipos, mecanismos de acción y su uso en la investigación relacionada con el COCE. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas MEDLINE (PubMed), y Web of Science abarcando el periodo del 1 de enero de 2015 al 30 de diciembre de 2024. La estrategia de investigación fue la siguiente (α -SMA) AND ((epidermoid carcinoma) OR ((Oral cancer) AND (oral squamous cell carcinoma))); para cada uno de los biomarcadores seleccionados (actina alfa del músculo liso, E-cadherina, N-cadherina, antígeno carcinoembrionario, receptor del factor de crecimiento epidérmico, citoqueratina 19, p53, Ki-67). El uso simultáneo de múltiples biomarcadores podría proporcionar una comprensión más completa de la enfermedad, lo que permitiría un diagnóstico, un pronóstico y un tratamiento más precisos y específicos, mejorando, en última instancia, los resultados de los pacientes y el manejo clínico del COCE. Este enfoque puede ayudar a los médicos e investigadores a comprender mejor la complejidad del COCE, lo que les permitirá desarrollar estrategias más eficaces para la detección precoz, la monitorización de la enfermedad y las intervenciones terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Biomarcadores, Cáncer oral, Carcinoma oral de células escamosas, α -SMA, E-cadherina, N-cadherina, antígeno carcinoembrionario, receptor del factor de crecimiento epidérmico, citoqueratina 19, p53, Ki-67

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral representa un grave problema de salud pública, siendo el carcinoma de células escamosas la neoplasia maligna predominante de la cavidad oral y la orofaringe¹. El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa entre el 90% y el 95% de todas las neoplasias malignas de la cavidad oral². La incidencia del cáncer oral ha aumentado a nivel mundial; específicamente, el COCE afecta anualmente a aproximadamente 650 000 personas y es la causa de muerte de 350 000³. El COCE, debido a su alta morbilidad, se asocia con una pobre calidad de vida en los pacientes, ya sea a consecuencia del propio tumor o del tratamiento antineoplásico, y además presenta altas tasas de mortalidad⁴.

El cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los más comunes en todo el mundo, y una tasa de mortalidad superior al 50%⁵. Las tasas mundiales más altas se ubican en países en vías de desarrollo del sur y del sudeste asiático, en particular en la India y Pakistán^{6,7}, asociadas con la exposición a factores de riesgo, como el uso generalizado del tabaco y del betel en estas regiones. A nivel mundial, los varones se ven más afectados por el COCE que las mujeres, en una proporción de 2:1⁸. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una preocupante tendencia de aumento de la incidencia de cáncer oral, en adultos jóvenes y mujeres^{9,10}, relacionado con cambios en el estilo de vida y la exposición a factores de riesgo y factores de riesgo emergentes¹¹. En países occidentales, las localizaciones más comunes del COCE son el borde de la lengua, el piso de la boca y la orofaringe, mientras que en el sur de Asia predominan la mucosa bucal y el complejo gingivo-bucal¹². El consumo de tabaco y sus productos de combustión son el principal factor de riesgo para el desarrollo del OSCC y son responsables de la mayoría de los casos¹¹. El tabaco contiene numerosos compuestos cancerígenos que inducen alteraciones genéticas y epigenéticas en las células de la mucosa oral¹³. En el caso de las alteraciones genéticas, los compuestos cancerígenos del tabaco, al unirse al ADN, forman aductos que distorsionan

la hélice del ADN e interfieren en su replicación y reparación, lo que conduce a mutaciones¹⁴. En cuanto a cambios epigenéticos, el consumo de tabaco puede inducir una metilación aberrante del ADN, modificaciones de las histonas y alteraciones en la expresión de los microARN, lo que contribuye al silenciamiento de los genes supresores de tumores y a la activación de los oncogenes¹⁵. El consumo habitual de bebidas alcohólicas también se ha identificado como un factor de riesgo significativo, ya que aumentan la permeabilidad del epitelio oral, son disolventes de carcinógenos del tabaco, generan radicales libres y acetaldehído, causantes de daño en el ADN. La exposición combinada al tabaco y al alcohol tiene un efecto sinérgico, elevando significativamente el riesgo de COCE¹.

A pesar de las campañas mundiales antitabaquismo y de la limitación del consumo de bebidas alcohólicas, no se prevé, a corto y mediano plazo, que disminuya el consumo de ambos. Por lo tanto, es imperativo contar con herramientas confiables para el diagnóstico temprano del COCE y establecer su gradificación, que sugiera comportamiento y progresión. En las últimas décadas, la identificación y utilización de biomarcadores confiables para el diagnóstico, la detección precoz, el monitoreo de la progresión y la recurrencia se han convertido en una excelente opción. Los biomarcadores tienen el potencial de ser clínicamente aplicables no sólo para la detección precoz de tumores primarios, sino también para la identificación de recurrencias y la selección de blancos moleculares terapéuticos². En esta revisión narrativa, exploraremos el estado actual de la investigación sobre la importancia de los biomarcadores en el contexto del COCE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas MEDLINE (PubMed®) y Web of Science. El periodo de búsqueda abarcó del 1 de enero de 2015 al 30 de diciembre de 2024. Las palabras clave utilizadas se obtuvieron de los términos MeSH (PubMed®): cáncer oral, carcinoma de células escamosas, carcinoma oral de células escamosas, carcinoma epidermoide, biomarcadores, α -SMA (actina alfa del músculo liso), E-cadherina, N-cadherina, CEA (antígeno carcinoembrionario), EGF (Receptor del factor de crecimiento epidérmico), citoqueratina 19, p53, Ki-67. La estrategia de investigación fue la siguiente: (α -SMA) AND ((epidermoid carcinoma) OR ((Oral cancer) AND (oral squamous cell carcinoma))); para cada uno de los biomarcadores seleccionados.

Se utilizó EndNote X9.3.3 (Clarivate Analytics, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos) para recopilar las citas identificadas y eliminar los duplicados. Los títulos y resúmenes de cada artículo fueron evaluados de forma independiente por dos autores (IGS y DIRR). Se excluyeron aquellos artículos si ambos revisores consideraban que no eran adecuados, con base en los títulos y resúmenes. Se leyó el texto completo para tomar una decisión final en caso de duda.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Biomarcadores en COCE

En los últimos años ha crecido el interés por la identificación y la aplicación de biomarcadores para el diagnóstico precoz, el pronóstico y el seguimiento del COCE. Existen muchas definiciones de biomarcadores. Las definiciones más recientes describen un biomarcador como un reactivo cuya característica es que puede medirse y evaluarse objetivamente como indicador de

procesos biológicos normales, patogénicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica¹⁶. Los biomarcadores pueden derivarse de diversas fuentes, como tejido tumoral, sangre, saliva u otros fluidos corporales, e incluir alteraciones genéticas, epigenéticas, proteómicas y metabolómicas que proporcionan información sobre la biología subyacente y el curso clínico del COCE¹⁷. La identificación y validación de biomarcadores fiables en el manejo del COCE son cruciales para hacer más específico y más temprano el diagnóstico, orientar las decisiones terapéuticas y predecir el pronóstico. Se han investigado varias categorías de biomarcadores por su posible utilidad en el COCE, incluidos marcadores genómicos, transcriptómicos, proteómicos y epigenéticos¹⁸. Algunos de estos biomarcadores son la actina alfa del músculo liso (α -SMA), la E-cadherina, la N-cadherina, el antígeno carcinoembrionario (CEA), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la citoqueratina 19 (CK19), el supresor tumoral p53 y el marcador de proliferación Ki-67. Estos biomarcadores pueden proporcionar información valiosa sobre los procesos moleculares subyacentes al COCE, lo que permite un diagnóstico más preciso, una planificación personalizada del tratamiento y una mejor evaluación del pronóstico de los pacientes.

Actina alfa del músculo liso

La actina alfa del músculo liso (α -SMA) es una proteína del citoesqueleto que se ha investigado como posible biomarcador del COCE. La α -SMA se expresa predominantemente en las células mioepiteliales y en los fibroblastos asociados al cáncer, y su expresión se ha asociado con el potencial invasivo del COCE¹⁹. La diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos es un evento crucial en el proceso de regeneración tisular tras una lesión. A lo largo de esta transformación, los miofibroblastos participan activamente en la reacción estromal ante la presencia de células cancerosas, lo que puede aumentar significativamente la capacidad invasiva y migratoria del tumor. Los miofibroblastos, caracterizados por la expresión de actina alfa del músculo liso, desempeñan un papel fundamental en el microambiente tumoral, facilitando la propagación y la invasión de las células malignas²⁰. Esta interacción estromal-epitelial es un aspecto clave de los complejos mecanismos que subyacen a la progresión y al potencial metastásico del COCE. Varios estudios han demostrado que el aumento de la expresión de α -SMA se correlaciona con un pronóstico desfavorable y un mayor riesgo de metástasis en pacientes con COCE²¹. Del mismo modo, otros estudios han informado que la expresión inmunohistoquímica de α -SMA puede utilizarse para distinguir entre lesiones orales benignas y malignas, lo que pone de relieve su potencial como biomarcador diagnóstico²².

E-cadherina y N-cadherina

La E-cadherina y la N-cadherina son moléculas de adhesión celular que desempeñan un papel crucial en la transición epitelio-mesenquimal (TEM), un proceso fundamental en la progresión del cáncer y la metástasis²³. La E-cadherina es un marcador clave del fenotipo epitelial, ya que mantiene la adherencia célula-célula y la arquitectura tisular, mientras que la regulación al alza de la N-cadherina se asocia con un estado celular más mesenquimal e invasivo²⁴. La interacción dinámica entre estas dos cadherinas es un rasgo distintivo de la TEM, por lo que la regulación negativa de la E-cadherina y la regulación positiva concomitante de la N-cadherina permiten

a las células cancerosas disociarse del tumor primario, volverse más móviles e invadir la matriz extracelular circundante.

Varios estudios inmunohistoquímicos han demostrado que la regulación negativa de la E-cadherina y la regulación positiva de la N-cadherina están asociadas con una mayor agresividad tumoral, con mayores tasas de metástasis en los ganglios linfáticos y con peores resultados clínicos en pacientes con COCE²⁵. Por el contrario, otras investigaciones han descubierto que ciertos patrones que involucran a HSP90, p53 y E-cadherina podrían servir como posibles biomarcadores pronósticos independientes, capaces de predecir un mal pronóstico en el COCE²⁶. Este «cambio» en la cadherina es un paso crítico que facilita las etapas iniciales de la cascada metastásica, permitiendo que las células cancerosas escapen del sitio primario y establezcan tumores secundarios en lugares distantes. En consecuencia, la desregulación de la E-cadherina y la N-cadherina se ha investigado ampliamente como posibles biomarcadores para el pronóstico y el tratamiento del COCE²⁷.

Antígeno Carcinoembrionario

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína que se expresa típicamente durante el desarrollo fetal e interviene en la adhesión célula-célula²⁸. Sin embargo, su expresión suele estar regulada a la baja en los tejidos adultos sanos. Curiosamente, se han observado niveles elevados de CEA en diversos tipos de cáncer, incluido el COCE²⁹. Este aumento de la expresión del CEA puede estar asociado con una enfermedad más avanzada y un peor pronóstico en los pacientes con COCE. Además, algunos estudios han informado de niveles elevados de CEA tanto en la saliva como en el suero de los pacientes con COCE³⁰. Además, se ha sugerido que el uso combinado de biomarcadores salivales, como Naa10p y CEA, mejora el rendimiento diagnóstico y la tasa de detección precoz del COCE³¹. Estos hallazgos ponen de relieve la utilidad potencial del CEA como biomarcador valioso para la detección, el pronóstico y el tratamiento de esta forma desafiante de cáncer de cabeza y cuello. Otros estudios²⁸ también han explorado el valor diagnóstico del ErbB2 salival, un receptor de la quinasa de tirosina implicado en diversos procesos celulares, junto con el CEA para el COCE.

Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor de tirosina quinasa transmembrana que desempeña un papel crucial en la regulación de la proliferación, la supervivencia y la invasión celular³². El EGFR se sobreexpresa con frecuencia en los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, especialmente en los casos negativos para el VPH³³. Sin embargo, el valor pronóstico de la expresión del EGFR para determinar el riesgo de COCE sigue sin estar claro, ya que algunos estudios han sugerido que su expresión no es un marcador útil de forma sistemática³⁴. A pesar de ello, la sobreexpresión o la desregulación del EGFR se ha asociado con una enfermedad más agresiva, un mayor potencial metastásico y peores resultados clínicos en pacientes con COCE³⁵. Las investigaciones en curso están explorando el potencial de las terapias dirigidas al EGFR para el tratamiento del COCE, como los inhibidores de la tirosina quinasa o los anticuerpos monoclonales, especialmente en los casos en los que la sobreexpresión del EGFR es un factor clave en la progresión del tumor³⁶.

Citoqueratina 19

La citoqueratina 19 (CK19) es una proteína de filamentos intermedios de tipo I ampliamente expresada en células epiteliales simples y estratificadas, incluidas las de la cavidad oral. Si bien la regulación de la expresión de CK19 en cánceres aún se encuentra en investigación, informes previos han sugerido que puede desempeñar un papel supresor de tumores en el cáncer de mama, pero un papel promotor de tumores en los cánceres de colon e hígado³⁷. Curiosamente, se han observado niveles elevados de CK19 en la saliva de pacientes con COCE, lo que indica su potencial como biomarcador no invasivo para la detección y el monitoreo de esta enfermedad³⁸. Los estudios han reportado que los niveles salivales de CK19 son significativamente más altos en pacientes con COCE que en controles sanos, y estos niveles elevados se asocian con etapas más avanzadas de la enfermedad³⁹. Sin embargo, la expresión inmunohistoquímica de CK19 en COCE depende del grado de metástasis y diferenciación tumoral. Si bien este biomarcador puede servir como indicador pronóstico, brindando información valiosa sobre la agresividad tumoral y los resultados clínicos, todavía se debate su utilidad como herramienta diagnóstica independiente⁴⁰.

p53

Es una proteína supresora de tumores que desempeña un papel fundamental en la regulación de la progresión del ciclo celular, la apoptosis y la estabilidad genómica⁴¹. El gen p53 se encuentra frecuentemente mutado en varias neoplasias malignas, incluido el COCE, lo que conduce a la acumulación de la proteína p53 mutante y su posterior detección en células tumorales⁴². Conocida a menudo como el "*guardián del genoma*", p53 actúa como un portero clave, previniendo la proliferación de células con daño en el ADN o con inestabilidad genómica. Sin embargo, el papel preciso de p53 en el desarrollo y la progresión del cáncer oral sigue siendo complejo y multifacético⁴³. La inactivación o mutación de p53 es un evento común en la patogénesis del COCE y ha sido ampliamente estudiada como un potencial biomarcador de esta enfermedad⁴⁴. La sobreexpresión de la proteína p53 mutante, que a menudo se debe a mutaciones en el gen TP53, se ha asociado con un comportamiento tumoral más agresivo, mayor metástasis a ganglios linfáticos y peores resultados clínicos en pacientes con COCE. Esto se atribuye a la incapacidad de la proteína p53 mutante para suprimir eficazmente el crecimiento y la progresión tumoral⁴². Sin embargo, la relación entre el estado de p53 y el pronóstico en COCE no siempre es directa, ya que algunos estudios no han encontrado una correlación clara entre la expresión de p53 y los resultados de la enfermedad⁴⁵. Esto sugiere que la utilidad clínica de p53 como biomarcador independiente para COCE puede ser limitada, y se necesita más investigación para comprender mejor su papel en el contexto de esta enfermedad. Explorar el uso de p53 en combinación con otros marcadores moleculares podría ayudar a mejorar su valor diagnóstico y pronóstico, proporcionando a los clínicos información más completa para guiar las decisiones terapéuticas y el manejo de los pacientes.

Ki-67

La proteína Ki-67 es un marcador bien establecido de proliferación celular, ya que su expresión está estrechamente vinculada a la progresión del ciclo celular⁴⁶. En el contexto del COCE, numerosos estudios han examinado el potencial de Ki-67 como biomarcador para la detección de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. La sobreexpresión de Ki-67 se ha observado de manera constante en muestras tumorales de COCE en comparación con la mucosa oral normal, lo que sugiere su utilidad como marcador diagnóstico⁴⁷. Además, el nivel de expresión de Ki-67 se ha asociado con varias características clínico-patológicas, como el tamaño tumoral, la metástasis a ganglios linfáticos y el estadio de la enfermedad, lo que sugiere su potencial valor pronóstico. Algunos estudios han reportado que la alta expresión de Ki-67 está vinculada a un pronóstico más desfavorable y a una menor supervivencia global en pacientes con COCE, lo que resalta su potencial como marcador de agresividad⁴⁸. Sin embargo, la significación clínica de Ki-67 como biomarcador para COCE sigue siendo objeto de debate, ya que la correlación entre su expresión y los resultados de la enfermedad no siempre es clara⁴⁹. Factores como el método de evaluación, los valores de corte utilizados para definir la alta versus la baja expresión y la heterogeneidad de los tumores COCE pueden contribuir a los hallazgos inconsistentes reportados en la literatura. A pesar de estas limitaciones, la evaluación de la expresión de Ki-67, tanto de forma aislada como en combinación con otros marcadores moleculares, aún puede proporcionar información valiosa a los clínicos sobre el estado proliferativo de los tumores COCE y guiar la selección de estrategias terapéuticas apropiadas.

Si bien la sobreexpresión o desregulación de EGFR, los niveles elevados de CK19 y las alteraciones en p53 y Ki-67 se han relacionado con varios aspectos del COCE, su utilidad clínica como biomarcadores independientes sigue siendo debatida. La relación entre estos marcadores moleculares y los resultados de la enfermedad suele ser compleja y multifacética, y se requiere más investigación para comprender plenamente su papel en el diagnóstico, pronóstico y manejo del COCE. El uso de estos biomarcadores, en combinación con otros factores moleculares y clínico-patológicos, podría aportar información más completa para guiar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones y mejorar la atención de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La importancia de los biomarcadores en el diagnóstico, pronóstico y manejo del COCE no puede subestimarse. Numerosos estudios han investigado el potencial de varios marcadores moleculares, incluidos EGFR, CK19, p53 y Ki-67, como indicadores diagnósticos y pronósticos de esta enfermedad. Aunque la sobreexpresión o desregulación de estos biomarcadores se ha asociado con diversas características clínico-patológicas y desenlaces de la enfermedad, su utilidad clínica como marcadores independientes sigue siendo motivo de debate. La relación entre estos biomarcadores y el COCE suele ser compleja, y factores como la heterogeneidad tumoral, los métodos de evaluación y los valores de corte pueden contribuir a las inconsistencias reportadas en la literatura.

De cara al futuro, la integración de múltiples biomarcadores, junto con otros datos clínicos y patológicos, podría ofrecer un enfoque más integral para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento personalizados del COCE. La investigación continua en esta área será fundamental para dilucidar aún más el papel de los biomarcadores en esta enfermedad y para desarrollar herramientas más sólidas y clínicamente relevantes que sirvan de guía en el manejo de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feller L, Lemmer J. Oral squamous cell carcinoma: epidemiology, clinical presentation and treatment. *J Cancer Ther.* 2012; 3(4): 263-268. Available at: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=21591>
2. Srivatsan ES. Salivary biomarkers in early diagnosis and monitoring of cancer. In: D Barh, A Carpi, M Verma, M Gunduz (eds). *Cancer biomarkers minimal and noninvasive early diagnosis and prognosis* (pp. 159-198). Boca Raton, Florida: CRC Press, 2014.
3. Yang CX, Sedhom W, Song J, Lu SL. The role of microRNAs in recurrence and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers* (Basel). 2019; 11(3): 395. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11030395>
4. Bolesina N, Femopase FL, López de Blanc SA, Morelato RA, Olmos MA. Oral squamous cell carcinoma clinical aspects. In: KUE Ogbureke (ed.). *Oral Cancer* (pp. 21-46). Rijeka, Croatia: InTechOpen, 2012. DOI: <https://doi.org/10.5772/32968>
5. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci.* 2023; 15(1): 44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00249-w>
6. Ren ZH, Hu CY, He HR, Li YJ, Lyu J. Global and regional burdens of oral cancer from 1990 to 2017: Results from the global burden of disease study. *Cancer Commun* (Lond). 2020; 40(2-3): 81-92. DOI: <https://doi.org/10.1002/cac2.12009>
7. Jindal B, Thakral RK, Mohan A, Ansari V, Sharma VK. Role of p53 as a prognostic marker in breast carcinoma and its correlation with tumor size, tumor grade and lymph node metastasis. *Indian J Pathol Oncol.* 2020; 7(3): 378-383. DOI: <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2020.076>
8. Kerishnan JP, Mah MK, Mohd Fawzi NA, Ramanathan A, Lim GS, Abdul-Aziz A, et al. The association between Epstein-Barr virus (EBV) past infection with the risk of oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Sains Malaysiana.* 2019; 48(9): 1969-1974. <https://doi.org/10.17576/jsm-2019-4809-18>
9. Ellington TD, Henley SJ, Senkomago V, O'Neil ME, Wilson RJ, Singh S, Thomas CC, et al. Trends in incidence of cancers of the oral cavity and pharynx - United States 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(15): 433-438. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915a1>
10. Gaitán-Cepeda LA, Peniche-Becerra AG, Quezada-Rivera D. Trends in frequency and prevalence of oral cancer and oral squamous cell carcinoma in Mexicans. A 20 years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16(1): e1-e5. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e1>
11. Jiang X, Wu J, Wang J, Huang R. Tobacco and oral squamous cell carcinoma: A review of carcinogenic pathways. *Tob Induc Dis.* 2019; 17: 29. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/105844>
12. Sarode G, Maniyar N, Sarode SC, Jafer M, Patil S, Awan KH. Epidemiologic aspects of oral cancer. *Dis Mon.* 2020; 66(12): 100988. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>
13. Schmidt LB, Tjioe KC, Assao A, Oliveira DT. Oral squamous cell carcinoma in young population – Risk factors, clinical presentation, and prognosis. In: LG Marcu (ed). *Contemporary issues in head and neck cancer management* (pp.131-148). Rijeka, Croatia: InTechOpen; 2015. DOI: <https://doi.org/10.5772/60712>
14. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science.* 2016; 354(6312): 618-622. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aag0299>
15. Chen Z, Wen W, Cai Q, Long J, Wang Y, Lin W, et al. From tobacco smoking to cancer mutational signature: a mediation analysis strategy to explore the role of epigenetic changes. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 880. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07368-1>

16. Ahmad A, Imran M, Ahsan H. Biomarkers as biomedical bioindicators: approaches and techniques for the detection, analysis, and validation of novel biomarkers of diseases. *Pharmaceutics*. 2023; 15(6): 1630. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061630>
17. Nguyen TTH, Sodnom-Ish B, Choi SW, Jung HI, Cho J, Hwang I, et al. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020; 46(5): 301-312. DOI: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2020.46.5.301>
18. Bano A, Vats R, Yadav P, Kamboj M, Bhardwaj R. Smoking-induced shifts in salivary exosomal cytokines and amino acid profiles as potential early biomarkers for oral cancer. *Cytokine*. 2025; 187: 156857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2025.156857>
19. Gandhi P, Kaur M, Punia RS, Halappa TS, Singh HP. Myofibroblasts as important diagnostic and prognostic indicators of oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study using alpha-smooth muscle actin antibody. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022; 26(2): 156-160. DOI: https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_389_20
20. Gandhi P, Prasad UC. Evaluation of myofibroblasts in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma: The pathogenesis and correlation. *Dent Res J (Isfahan)*. 2017; 14(5): 314-320. DOI: <https://doi.org/10.4103/1735-3327.215960>
21. Smitha A, Rao K, Umadevi HS, Smitha T, Sheethal HS, Vidya MA. Immunohistochemical study of α -smooth muscle actin expression in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23(1): 59-64. DOI: https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_94_18
22. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, Leong CO, Ngai SC. E-cadherin: its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 121: 11-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
23. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges. *Cells*. 2019; 8(10): 1118. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101118>
24. Kushwaha S, Jindal D, Joshi S, Ashwini P, Tiwari P. Exploring the role of cadherins in epithelial-mesenchymal transition and mesenchymal-epithelial transition-associated tumorigenesis. *Dent J Adv Stud*. 2018; 6: 45-52. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673588>
25. Bar JK, Cierplikowski P, Lis-Nawara A, Duc P, Hałoń A, Radwan-Oczko M. Comparison of p53, HSP90, E-cadherin and HPV in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021; 41(6): 514-522. DOI: <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N1450>
26. Ortiz RC, Amôr NG, Saito LM, Santesso MR, Lopes NM, Buzo RF, et al. CSC^{high}E-cadherin^{low} immunohistochemistry panel predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 10583. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55594-5>
27. Honarmand MH, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Nehi M. Salivary levels of ErbB2 and CEA in oral squamous cell carcinoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(S3): 77-80. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.s3.77>
28. Téllez-Avila FI, García-Osogobio SM. El antígeno carcinoembrionario: a propósito de un viejo conocido. *Rev Invest Clin*. 2005; 57(6): 814-819. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
29. Pyo SW, Hashimoto M, Kim YS, Kim CH, Lee SH, Johnson KR, et al. Expression of E-cadherin, P-cadherin and N-cadherin in oral squamous cell carcinoma: correlation with the clinicopathologic features and patient outcome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2007; 35(1): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2006.11.004>
30. Zheng J, Sun L, Yuan W, Xu J, Yu X, Wang F, et al. Clinical value of Naa10p and CEA levels in saliva and serum for diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2018; 47(9): 830-835. DOI: <https://doi.org/10.1111/jop.12767>

31. Bernardes VF, Gleber-Netto FO, Sousa SF, Silva TA, Abreu MHNG, Aguiar MCF. EGF in saliva and tumor samples of oral squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011; 19(6): 528-33. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e3182143367>
32. Reyes-Hernández DO, Morán-Torres A, Jiménez-Lima R, Cano-Valdez AM, Cortés-González CC, Castro-Muñoz LJ, et al. HPV prevalence and predictive biomarkers for oropharyngeal squamous cell carcinoma in Mexican patients. *Pathogens*. 2022; 11(12): 1527. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11121527>
33. Aamir R, Rauf F, Iqbal F, Yousuf S, Rehman A, Sheikh AK, et al. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2024; 32(3): 157-162. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000001185>
34. Yoshimoto S, Morita H, Matsuda M, Katakura Y, Hirata M, Hashimoto S. NFAT5 promotes oral squamous cell carcinoma progression in a hyperosmotic environment. *Lab Invest*. 2021; 101(1): 38-50. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41374-020-00486-1>
35. Arora R, Cao C, Kumar M, Sinha S, Chanda A, McNeil R, et al. Spatial transcriptomics reveals distinct and conserved tumor core and edge architectures that predict survival and targeted therapy response. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 5029. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40271-4>
36. Tanaka S, Kawano S, Hattori T, Matsubara R, Sakamoto T, Hashiguchi, Y, et al Cytokeratin 19 as a biomarker of highly invasive oral squamous cell carcinoma with metastatic potential. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2020; 32(1): 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.10.007>
37. Noorlag R, van Es RJJ, de Bree R, Willems SM. Cytokeratin 19 expression in early oral squamous cell carcinoma and their metastasis: Inadequate biomarker for one-step nucleic acid amplification implementation in sentinel lymph node biopsy procedure. *Head Neck*. 2017; 39(9): 1864-1868. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.24847>
38. Rahadiani N, Sarwanti S, Handjari DR, Stephanie M, Krisnuhoni E. Clinical implications of Cytokeratin 19 expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *Pathologica*. 2023; 115(3): 155-163. DOI: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-842>
39. Rajeswari P, Janardhanan M, Suresh R, Savithri V, Aravind T, Raveendran GC. Expression of CK 19 as a biomarker in early detection of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020; 24(3): 523-529. DOI: https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_302_19
40. Michel M, Kaps L, Maderer A, Galle PR, Moehler M. The Role of p53 dysfunction in colorectal cancer and its implication for therapy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(10): 2296. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13102296>
41. Gawande M, Chaudhary M, Sharma P, Hande A, Patil S, Sonone A. Expression of p53 at invasive front of oral squamous cell carcinoma and negative histopathological surgical margins to establish correlation at 3-year survival. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020; 24(3): 582. DOI: https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_106_20
42. Hoda SA, Hoda RS. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, *Am J Clin Pathol*. 2020; 154(6): 869. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa163>
43. Sarode GS, Sarode SC, Maniyar N, Sharma N, Yerwadekar S, Patil S. Recent trends in predictive biomarkers for determining malignant potential of oral potentially malignant disorders. *Oncol Rev*. 2019; 13(2): 424. DOI: <https://doi.org/10.4081/oncol.2019.424>
44. Lin TYY, Liu KYP, Novack R, Mattu PS, Ng TL, Hoang LN, et al. Abnormal p53 immunohistochemical patterns are associated with regional lymph node metastasis in oral cavity squamous cell carcinoma at time of surgery. *Mod Pathol*. 2024; 37(12): 100614. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100614>

45. La Rosa S. Diagnostic, prognostic, and predictive role of Ki67 proliferative index in neuroendocrine and endocrine neoplasms: past, present, and future. *Endocr Pathol.* 2023; 34(1): 79-97.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09755-3>
46. 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. *J Appl Oral Sci.* 2021; 29: e20200751. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0751>
47. Jing Y, Zhou Q, Zhu H, Zhang Y, Song Y, Zhang X, et al. Ki-67 is an independent prognostic marker for the recurrence and relapse of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2019; 17(1): 974-980.
DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9647>
48. Dash KC, Mahapatra N, Bhuyan L, Panda A, Behura SS, Mishra P. An immunohistochemical study showing Ki-67 as an analytical marker in oral malignant and premalignant lesions. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020; 12(Suppl 1): S274-S278. DOI: https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_83_20