

Biomarcadores salivales como herramienta diagnóstica para la detección temprana de cáncer oral. Un scoping review



Universidad
Andrés Bello

Bastias D¹, Maturana A¹, Sven Niklander, DDS, MDent, MSc, PhD²

1: Licenciado en Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello, Sede Viña del Mar.

2: Cirujano Dentista, Profesor asociado departamento de Patología y Medicina Oral, Universidad Andrés Bello. Quillota 980, Viña del Mar, Chile.

Resumen:

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la forma más común de cáncer de cabeza y cuello. Su alta mortalidad ha forzado a los investigadores a buscar nuevas formas para diagnosticar esta enfermedad en etapas tempranas. Ante esto, el diagnóstico mediante biomarcadores salivales aparece como una alternativa vanguardista y menos invasiva. **Objetivo:** Presentar la evidencia científica de los últimos 5 años sobre la utilidad de los biomarcadores salivales para la detección temprana de cáncer oral. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática con los siguientes términos: “Saliva”, “Biomarker”, “Diagnosis”, “Head and neck cancer”, “Mouth neoplasms” y “Precancerous conditions”, en diferentes combinaciones. En las plataformas PubMed, Scopus, EBSCO y Web of Science. **Resultados:** Fueron incluidos 45 artículos, en los cuales se analizaron 110 biomarcadores salivales con posible utilidad para el diagnóstico y control de COCE y detección de transformaciones malignas de lesiones potencialmente malignas (LPM). Dentro de estos, los marcadores mas prometedores fueron el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 8 (IL-8), lactato deshidrogenasa (LDH) y metaloproteinasas 9 (MMP-9), demostrando tener una posible utilidad diagnóstica. Por otro lado, se destaca el rol de IL-5 en el monitoreo de la enfermedad y de miRNA-31 en la transformación maligna de LPM. **Conclusión:** Los biomarcadores salivales tienen el potencial necesario para ser considerados como una herramienta útil en la detección, control y transformación maligna de COCE y LPM. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos prospectivos para validar su posible utilidad como biomarcadores de diagnóstico.

Palabras claves: Saliva, Diagnóstico, Cáncer oral, Biomarcador

Summary:

Introduction: Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) is the most common head and neck type of cancer. Its high mortality has driven investigators to search for new ways of diagnosing the disease at its early stages. In this regard, detection through salivary biomarkers appears as an innovative and less invasive alternative. **Objective:** To present the scientific evidence of the last five years concerning the adequacy of salivary biomarkers when it comes to detect oral cancer at its early stages. **Materials and methods:** We performed a systematic search of the following terms: "Saliva", "Biomarker", "Diagnosis", "Head and neck cancer", "Mouth neoplasms" and "Precancerous conditions", in different combinations and on the following platforms: PubMed, Scopus, EBSCO and Web of Science. **Results:** We reviewed 45 articles which analyzed 110 salivary biomarkers concerning their possible usefulness in diagnosing and controlling OSCC and in detecting transformation of potentially malignant lesions (PML). The markers with the most favorable evidence leading to possible diagnostic effectiveness were: Tumoral Necrosis Factor Alpha (TNF- α), Interleukin 8 (IL-8), Lactate dehydrogenase (LDH), and Metalloproteinase 9 (MMP-9). Also, Interleukin 5 (IL-5) and MicroRNA-3 both stand out in the detection of the disease and the malignant transformations of PML, respectively. **Conclusion:** Salivary biomarkers have enough potential to be considered an effective tool in diagnosing and controlling OSCC and in detecting malignant transformations of PML. Nonetheless, more clinical prospective studies are needed to validate its possible usefulness as diagnostic biomarkers.

Key words; Oral cancer, Saliva, Biomarkers, Diagnosis

Introducción.

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es la sexta forma más común de cáncer humano, y a su vez, el carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la forma más común de CCC (1). Su incidencia es de alrededor de 500.000 nuevos casos cada año y corresponde aproximadamente a un 3% de todas las condiciones malignas (2), (3). Tiene una tasa de mortalidad del 50% durante los primeros 5 años desde su diagnóstico (4) y según cifras de la Organización Mundial de la Salud, tan solo en el año 2018, se registraron 177,384 muertes por cáncer oral en todo el mundo (5).

No obstante, a pesar de tener estos problemas en consideración, en los últimos 20 años han existido avances pocos convincentes en la búsqueda de estrategias para la detección de COCE (2), (6). Esto puede significar un problema a nivel epidemiológico, ya que la detección temprana es una de las formas más eficientes para reducir la mortalidad de esta enfermedad (7). De hecho, si esta enfermedad es detectada en la etapa T1, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 80%, mientras que si se detecta en la etapa T3 y T4 es del 20-40% (1). Por lo que el desafío de esta década es reducir la mortalidad y la morbilidad de esta enfermedad mediante el desarrollo de herramientas diagnósticas que detecten el cáncer oral en sus primeras etapas (1). Sin embargo, el seguimiento y diagnóstico de esta enfermedad a menudo contempla procedimientos dolorosos e invasivos, como por ejemplo biopsias o recolección de muestras sanguíneas,

agregando estrés indebido a una experiencia que ya es desagradable (8).

A raíz de esto, se ha propuesto el uso de la saliva como una herramienta diagnóstica, ya que ésta representa un medio auxiliar de diagnóstico poco invasivo y cada vez más útil debido al uso de enfoques novedosos que incluyen proteómica, genómica, metabólica y bioinformática (9). Además, este fluido cuenta con una gran cantidad de moléculas con potencial para ser usadas como biomarcadores, término que está relacionado con el uso de parámetros biológicos cuantificables como indicadores de procesos fisiológicos y patológicos (10). Por lo tanto, pueden proporcionar información útil para el diagnóstico, el control, el pronóstico de la enfermedad, e incluso la detección de transformación maligna de lesiones potencialmente malignas (9).

La saliva contiene una gran cantidad de moléculas, entre ellas; citoquinas, anticuerpos, factores de crecimiento, enzimas, etc. (11). A partir de esto, se han hecho esfuerzos enfocados en precisar cambios en la concentración de estas moléculas para identificar marcadores potencialmente útiles en el control y el diagnóstico temprano de cáncer oral (3). Por ejemplo, se ha descrito en distintas investigaciones que las citoquinas son mediadores de inflamación crónica asociados al desarrollo del cáncer (4). Asimismo, distintos estudios han registrado aumentos de IL-1b, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la carcinogénesis de COCE y han declarado una posible utilidad de

estos marcadores como potenciales herramientas en el diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad (12). Del mismo modo, se ha reportado que existe un incremento en los niveles de TNF- α en pacientes con OSCC en comparación a individuos sanos y con displasia severa. Concluyendo que esta citoquina pro inflamatoria podría ser utilizada como un biomarcador pronóstico para el diagnóstico de cáncer oral y para el monitoreo de transformación maligna en pacientes con leucoplasia (5).

Objetivo General:

- Presentar la evidencia científica de los últimos 5 años sobre la utilidad de los biomarcadores salivales para la detección temprana de cáncer oral.

Objetivos Específicos:

- Sintetizar la evidencia disponible de los últimos 5 años respecto al uso de biomarcadores salivales para la detección de cáncer oral.
- Recopilar información actualizada sobre la utilidad de los biomarcadores salivales en la evaluación de tratamiento en pacientes con cáncer oral.
- Revisar en la literatura disponible el posible uso de los biomarcadores salivales para predecir la transformación maligna de lesiones pre-cancerígenas orales.

Materiales y métodos:

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las plataformas virtuales EBSCO, PubMed (MEDLINE), Scopus y Web of Science con fecha de publicación entre el año 2015 y julio del año 2020, basándose en la siguiente pregunta de investigación: En pacientes con cáncer oral, ¿Qué moléculas presentes en la saliva tienen utilidad para ser usadas como biomarcadores para el diagnóstico temprano de cáncer oral según la evidencia científica de los últimos 5 años?

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda MeSH (Medical Subject Headings) para la plataforma PubMed y EBSCO: “Saliva”, “Biomarker”, “Diagnosis”, “Head and neck cancer”, “Mouth neoplasms” y “precancerous conditions”. Paralelamente se realizó una búsqueda en Scopus y Web of Science, donde se utilizaron los términos “Saliva”, “Biomarker”, “Diagnosis”, “Head and neck cancer”, “Oral cancer” y “pre-malignant lesions”, se realizó una amplia combinación de palabras clave para incluir todos los estudios de interés.

Selección de artículos:

Criterios de inclusión:

- El artículo se encuentra disponible en bases de datos como texto completo y corresponde a una publicación académica.
- El artículo fue publicado entre los años 2015 hasta Julio del año 2020.
- Estudio describió ensayos clínicos, estudios de cohortes o casos y controles.

- El artículo se encuentra en idioma inglés y describe biomarcadores salivales para la detección de cáncer oral (sin discriminar por un sitio específico o una entidad patológica).
- Investigación realizada en humanos.

Criterios de exclusión:

- Artículo describe una revisión, editoriales, opiniones, comentarios, respuestas de los autores, informes de casos, cartas a los editores, noticias y notas tecnológicas.
- Estudios realizados en animales.
- Artículos que describen neoplasias malignas fuera de la región de cabeza y cuello.
- Estudios que se refieren a biomarcadores no obtenidos de muestras salivales.
- Artículos duplicados.
-

Variables bibliométricas:

Las variables bibliométricas consideradas en este estudio abarcaran la localización geográfica en la cual se realizaron los estudios, año de publicación y factor de impacto según Journal Citation Reports (JCR). Además, se clasificaron según año de publicación. Los datos recolectados fueron presentados en la Tabla N° I y en la Figura N° II (Ver anexo)

Resultados:

Selección de artículos:

La búsqueda resultó en un total de 1123 artículos, de los cuales 677 artículos fueron excluidos durante la selección inicial al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. De los 446 artículos resultantes para revisión, se obtuvieron 95 artículos de texto completo mediante lectura de título y abstract, de los cuales 51 artículos fueron excluidos por estar duplicados o fuera del enfoque de la revisión. Así, se incluyeron 42 artículos en este estudio para su análisis. La figura I muestra el diagrama tipo PRISMA, utilizado.

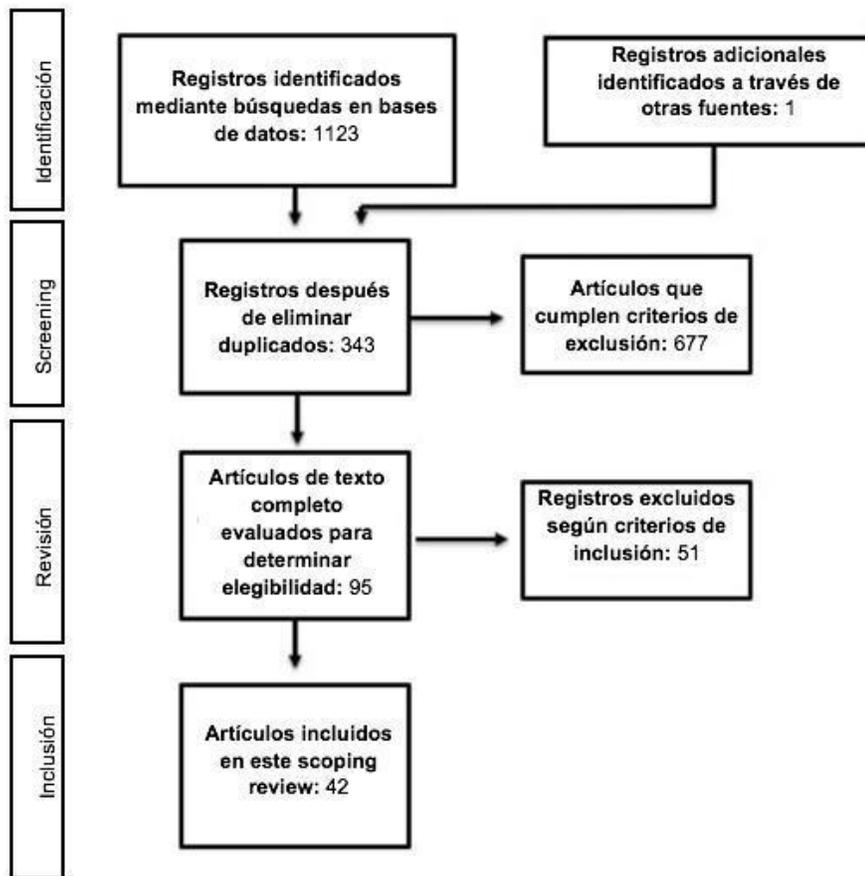


Figura 1. Flujograma tipo PRISMA que presenta la transición entre artículos identificados mediante búsquedas de bases de datos y los artículos incluidos en el scoping review.

Análisis general de las muestras:

De los 42 artículos seleccionados, hubo un universo total de 3717 muestras, de las cuales 1543 corresponden a pacientes control y 2174 a pacientes con diversos tipos de cáncer de la región cabeza y cuello y/o LPM. (Ver tabla II)

De las 2174 muestras, un total de 1594 fueron diagnosticadas como COCE y 522 como LPM. Por otro lado,

el rango de muestras incluidas por estudio varió entre estudios con 14 muestras a 159 muestras. (Ver tabla II)

Por otro lado, la mayoría de los marcadores detectados a partir de la estrategia de búsqueda estaban orientados al diagnóstico temprano de COCE y LPM. Sin embargo, los autores afirman que también podrían presentar utilidad tanto en el control y monitoreo de los tratamientos en

pacientes con COCE y la detección de transformación maligna de LPM. (Ver tabla III)

A continuación, se presentarán los resultados clasificados según los objetivos planteados; utilidad de los biomarcadores para la detección de COCE y LPM, biomarcadores con utilidad en el control del tratamiento en pacientes con COCE y biomarcadores salivales predictores de transformación maligna. (Ver tabla III y IV)

Biomarcadores para la detección de COCE y LPM

Proteínas:

Autores reportaron aumentos de forma gradual desde LPM hasta COCE de Glutación peroxidasa (Gpx), malondialdehído (MDA) y Alfa-feto proteína (AFP), afirmando que estos tres marcadores podrían ser útiles para el pronóstico de la enfermedad y su detección temprana (26). Asimismo, otro estudio afirma la misma utilidad para la subunidad alfa 2 de carioferina (KPNA2) al evidenciar un aumento en sus concentraciones salivales según el estadio de la enfermedad, presentando mayores niveles en etapas avanzadas del cáncer (III y IV) (53). De igual forma, una reciente investigación determinó que la proteína de unión a galectina-3 (LGALS3BP) podría corresponder a un buen indicador en casos de LPM y de COCE en etapas tempranas (I y II) (17). (Ver tabla II, III y IV)

Enzimas:

Los biomarcadores de naturaleza enzimática, tales como; el antígeno carcinoembrionario (CEA), lactato deshidrogenasa (LDH), aldo reductasa (AKR1B10), Catepsina V y Calicreína, demostraron niveles aumentados de concentraciones salivales en comparación a grupos controles (28), (39), (41), (44), (49), (50), (56). Entre estos 5 marcadores, LDH es el marcador con mayor evidencia, destacando a esta enzima con un gran potencial en el diagnóstico de COCE y LPM. De hecho, un estudio ha registrado un aumento de casi el doble de esta enzima en pacientes con LPM y COCE al compararlos con controles sanos, declarando una posible relación entre tamaño tumoral, estadio del cáncer y niveles de LDH salival (24).

De forma similar, otros estudios han relacionado niveles aumentados de esta enzima en pacientes con estadios avanzados de cáncer oral, proponiendo a LDH como un marcador útil en el diagnóstico de distintas etapas del COCE y también para diferenciar entre condiciones malignas y potencialmente malignas como leucoplasia o fibrosis submucosa (46), (50). (Ver tabla II, III y IV)

Glicoproteínas:

Dentro de esta categoría se encuentra CD44 y los inhibidores de metaloproteínasa 1 y 2 (TIMP-1 y TIMP-2). Estos últimos, se han

reportado aumentados en pacientes con LPM comparados con controles sanos. A partir de esto, dicho estudio declara una estrecha relación entre TIMP-1 y TIMP-2 con la actividad de distintas metaloproteinasas involucradas en la progresión de LPM, afirmando que el aumento en los niveles de estos marcadores podrían ser útiles para detecciones tempranas de estas lesiones (42). Por otro lado, un estudio reciente evidenció un aumento en las concentraciones de distintos tipos de CD44 en pacientes con COCE y LPM, donde además de registrar un aumento en las concentraciones salivales de este marcador, se declaró que los niveles de CD44v6 se encuentran más elevados en COCE ubicados en la lengua en comparación a otras localizaciones, siendo el único autor en nuestra investigación que define una relación entre un marcador en específico y el sitio de la lesión. (51). (Ver tabla II, III y IV)

Citoquinas inflamatorias:

Del mismo modo, distintas citoquinas inflamatorias fueron incluidas en los estudios alcanzados por esta revisión (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-1B, IL-1RA e IFN- γ .) En general, éstas evidenciaron una sobre expresión en pacientes diagnosticados con COCE al compararlo con grupos controles. Por ejemplo, distintos estudios han discutido sobre el aumento de IL-8 e IL-1 β en pacientes con COCE al compararlo con sujetos controles (17),(40),(43),(57). De hecho, uno de ellos expuso que IL-8 y IL-1B demostraron ser significativamente discriminatorios entre pacientes con

COCE en etapas III y IV, por lo que el autor destaca una importante participación de estos marcadores en forma individual para el diagnóstico de COCE en fases avanzadas de la enfermedad (17). De forma contraria, otro estudio afirma que las citoquinas involucradas en su análisis (IL-6, IL-1 β , IL-1RA, INF- γ e MIP-1 β) son útiles para la detección de cáncer en etapas tempranas de la enfermedad (I y II), siendo IL-6 la citoquina con mayor evidencia significativa para ser declarada como biomarcador diagnóstico (43), (57). (Ver tabla II, III y IV)

Metaloproteinasas:

Con respecto a las metaloproteinasas (MMP), varios artículos reportan diferencias en pacientes con COCE y LPM. Por ejemplo, un estudio registró aumentos en las concentraciones salivales de MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-10, MMP-12, MMP-13, en pacientes con COCE y LPM al comparar con sujetos control. (33). Asimismo, distintos autores registraron un aumento en las concentraciones salivales de MMP-9, abriendo la posibilidad de usar este marcador como herramienta en el diagnóstico temprano de la enfermedad (23), (35), (42), (48). En uno de ellos, se indicó que MMP-9 podría ser útil para la detección temprana de LPM independiente de la salud o condición oral de la persona (42). Situación similar expone otra investigación, la cual afirma la utilidad diagnóstica de este marcador al evidenciar que pacientes con OSCC y LPM tenían niveles de MMP-9 significativamente más altos que los

sujetos con hábito tabáquico y grupos de control, registrando concentraciones más elevadas de esta metaloproteinasa en pacientes con COCE moderado y bien diferenciado (42). (Ver tabla II, III y IV)

Factores de crecimiento:

De igual forma, distintos autores proponen el uso de factores de crecimiento como posibles biomarcadores para el diagnóstico de COCE y LPM. Dentro de estos, el más estudiado fue el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cual según distintos investigadores demostró un aumento de casi el doble en pacientes con COCE y LPM al compararlo con sujetos controles. (26), (43). De hecho, en pacientes con COCE, se evidenciaron diferencias estadísticas importantes en los valores de TNF- α salival para los distintos grados de la enfermedad, sugiriendo un rol promotor de TNF- α como marcador diagnóstico y pronóstico de la enfermedad (22). (Ver tabla II, III y IV)

MicroRNAs:

Varios trabajos han estudiado las concentraciones de microRNA en pacientes con COCE y LPM. Por ejemplo, microRNA-21, microRNA-184, microRNA-let-7-5p, microRNA-412-3p, microRNA-512-3p, microRNA-302-3p, microRNA 517-3p, microRNASAT, microRNA-OAZ, microRNA IL-1B, microRNA IL-8, microRNA, microRNA H3F3A, microRNA DUSP1, microRNA s100P, microRNA CD44 y microRNA IL-6 se

han reportado diferencias significativas en pacientes con COCE y/o LPM al compararlo con grupos controles, sugiriendo una posible utilidad de estas moléculas para el diagnóstico de estas condiciones (13), (14), (16), (18), (22), (29), (32), (34), (47).

Por ejemplo, según Horvath et al., (29) ninguno de los 7 microRNA incluidos su investigación (microRNA H3F3A, microRNA IL-8, microRNA IL-1B, microRNA-OAZ, microRNA DUSP1, microRNASAT, microRNA s100P), presentaba cantidades significativamente más altas en pacientes con COCE al compararlo con grupos controles. Sin embargo, al extender la comparación a pacientes más jóvenes (con un mejor estado periodontal), todos ellos, con excepción de H3F3A e IL-1 β , mostraron concentraciones considerablemente más elevadas (29). Situación similar ocurre con una investigación que involucra microRNA CYP27A1, NAB2, MAOB, SIAE, COL3A1, NPIP4, SYNE1 y microRNA-34, los cuales demostraron estar disminuidos en pacientes jóvenes pero aumentados en pacientes sobre 60 años. A partir de esto, distintos autores declaran una posible relación entre la edad, los estados proinflamatorios como la periodontitis, y los niveles de distintos marcadores salivales (29). (Ver tabla II, III y IV)

Metabolitos:

Por último, diversos estudios abordaron la idea de usar metabolitos como biomarcadores para el

diagnóstico de COCE y LPM. Por ejemplo, Ornitina, carnitina, arginina, Ohydroxyvenzoate, ribosa 5 fosfato (R5P) y MDA, han sido reportados como posibles biomarcadores para poder diferenciar entre pacientes con lesiones persistentes de la mucosa oral (por ejemplo: úlcera recurrente oral), pacientes con displasia epitelial oral y pacientes con COCE. Esto a partir de la disminución de los niveles de metabolitos en la saliva al comparar estos pacientes con sujetos controles sanos (37).

También, uno de los autores incluyó en su investigación a moléculas de glicina y prolina, las cuales demostraron estar aumentadas en pacientes con COCE, sugiriendo la misma utilidad. (37), (45). (Ver tabla II, III y IV)

Biomarcadores con utilidad en el control del tratamiento en pacientes con COCE

De todos los artículos alcanzados por nuestra revisión, once de ellos han declarado que ciertos biomarcadores podrían presentar utilidad para el control y monitoreo de COCE. Entre los que se encuentran: MMP-9, miR-139-5p, CD44v, enaptina (SYNE1), IL-5, miRNA-34, miRNA-31, EGFR, Cyfra-21 (14), (15), (23), (24), (32), (35), (42), (48), (51), (55), (57).

Por ejemplo, MMP-9 fue declarada por uno de los estudios como una molécula útil en el monitoreo de la enfermedad. Esto a partir de resultados que demuestran un aumento significativo en sus

concentraciones entre pacientes con recurrencia de COCE y pacientes con el evento primario (48). También, según un estudio reciente, la expresión de miR-139-5p volvió a la normalidad en el post operatorio (de 4-6 semanas) en pacientes que hayan tenido la escisión del tumor. A partir de esto, los autores declaran que la ausencia de esta disminución podría estar relacionado al desarrollo de metástasis y peor pronóstico de la enfermedad (32).

De forma similar, un estudio expuso concentraciones salivales reducidas de IL-5, la cual demostró una variación en sus concentraciones salivales en las distintas etapas de la enfermedad. En primer lugar, este marcador presentó concentraciones disminuidas al momento del diagnóstico y luego un aumento en el post operatorio. Después de esto, el estudio registró una nueva disminución en casos de recurrencia, y por último, se registró nuevamente un aumento en el segundo post operatorio. Así, los autores destacan variabilidad muy particular y afirma que IL-5 tiene un potencial en el monitoreo del cáncer oral nunca antes informado en la literatura (57).

Por otro lado, Zanotti et al., (55) proponen al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como un marcador útil en el seguimiento de pacientes COCE. En su trabajo, evaluaron las concentraciones salivales de aquellos pacientes en tratamiento oncológico, afirmando que los niveles más altos de EGFR en saliva se asocian a una peor sobrevida (55). Del mismo modo, Malhotra et al., (15) evidenció una variación

significativa entre los niveles del fragmento de citoqueratina 21 (CYFRA-21) en pacientes con recurrencia de la enfermedad (15).

Por último, según Shah et al., (51) la disminución en las concentraciones de miRNA-34 podría tener un efecto en los patrones de expresión del oncogén de SYNE1 (a través de la regulación directa con CD44v), por lo que el autor plantea la importancia de miRNA-34a y microRNA SYNE1 en monitoreo de la terapia en pacientes con COCE y LPM. Esto a partir de que se observó una sobreexpresión de CD44v y una disminución de miR-34a asociada con pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos y recurrencia de COCE (51). (Ver tabla II y III)

Biomarcadores salivales predictores de transformación maligna

Una de las posibles utilidades de los biomarcadores salivales reportadas por distintos autores es la capacidad de predecir la transformación maligna. Los marcadores reportados con esta utilidad son; MMP-9, Chemerin, miRNA-21, miRNA-184, miR-31 y PCR. En el estudio de Zahran et al., miRNA-21 y miRNA-184. Por ejemplo, al evaluar distintos pacientes con COCE, LPM con displasia epitelial, estomatitis aftosa recurrente y controles sanos, los autores demostraron un aumento en los niveles salivales de miRNA-21 y miRNA-184 en sujetos con COCE en comparación a todos los otros grupos, con excepción de los grupos con displasia epitelial. Los autores

sugieren que la ausencia de diferencias significativas entre grupos de COCE y LPM con displasia podría estar relacionado a una expresión aberrante de estos dos marcadores (13).

De forma similar, Hung et al., (14) hizo un seguimiento de un grupo de pacientes con LPM con distintas características clínico-patológicas; presencia de displasia, presencia de recurrencia y presencia de transformación maligna. A partir de esto, los resultados manifestaron que miRNA-31 estaba aumentado en casos con displasia y transformación maligna, por lo que el autor expone la posibilidad de que este marcador pueda ser útil para detectar transformación maligna de forma independiente en lesiones potencialmente malignas (14).

Por otro lado, Ghallab et al., (35) comparó pacientes con LPM, COCE y sujetos controles. Gracias a esto, pudo registrar diferencias significativas en concentraciones de MMP-9 y Chemerin en pacientes con COCE y LPM, obteniendo niveles positivos de valores predictivos. Así, el autor discute sobre hacer un seguimiento de estos dos marcadores para una eventual utilidad en la detección de transformación maligna de COCE y LPM (33). De forma parecida, un estudio propone la misma utilidad en PCR a partir de resultados similares, en los cuales existe un aumento de esta proteína en pacientes con LPM, COCE y al compararlo con grupos controles (46). (Ver tabla II, III y IV)

Discusión:

El COCE es la forma más común de CCC (1), y según cifras de la Organización Mundial de la Salud, tan solo en el año 2018 se registraron 177,384 muertes por cáncer oral en todo el mundo (5). En consecuencia, la ciencia médica se ha focalizado en buscar métodos alternativos para diagnosticar y pronosticar el cáncer oral de una manera temprana y menos invasiva. (8).

A la fecha, producto del esfuerzo de distintos grupos de investigadores, más de cien marcadores han sido reportados con posible utilidad en el pronóstico o diagnóstico de COCE. No obstante, y a pesar de que a la fecha no existe un biomarcador ideal, los investigadores han declarado un futuro prometedor para el uso de la saliva como fuente de biomarcadores debido en gran parte al contacto directo de la saliva con la mucosa oral y el avance tecnológico en el campo de la medicina molecular.

Dentro de los biomarcadores que fueron analizados, existen algunos más prometedores que otros. Por ejemplo, se destaca un rol potencial nunca antes informado en la literatura de IL-5, quien sería un marcador clave en el control y monitoreo de COCE (57). También ocurre un caso particular de miRNA- 31, el cual ha sido declarado como un marcador promisorio en la detección de transformación maligna de LPM, ya que al parecer tendría la capacidad de detectar este proceso de forma independiente y sin la necesidad de combinarlo con otras moléculas (14).

Por otro lado, entre todas las citocinas incluidas en las investigaciones, IL-6 demostró ser la interleucina con mejores resultados. Sin embargo, sólo dos estudios incluyeron a esta molécula en su investigación, por lo cual es difícil establecer conclusiones contundentes al respecto a pesar de haber obtenido excelentes resultados. Situación similar se repite en varios marcadores captados por esta revisión, de los cuales cincuenta y cinco de ellos son analizados en sólo un artículo. De esta forma, es complicado determinar un potencial real de todos estas moléculas, ya que la escasa evidencia de ciertos marcadores dificulta la discusión de resultados y posteriores conclusiones al respecto.

No obstante, entre todos los marcadores, hay 4 que parecen tener un futuro más prometedor; IL-8, LDH, MMP-9 y TNF- α . Estas 4 moléculas han sido las más estudiadas durante los últimos 5 años y han sido propuestas como biomarcadores con potencial para ser usados en la práctica clínica, presentando altas cifras de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de COCE y LPM. De hecho, a nivel estadístico, son los biomarcadores con resultados más concluyentes, presentando diferencias significativas en sus concentraciones salivales al comparar grupos controles con pacientes con COCE o LPM. En este contexto, este ScR tuvo como objetivo proporcionar una descripción general de la evidencia disponible sobre los biomarcadores salivales con utilidad en la detección temprana de cáncer oral. Y por consiguiente, abordaremos la discusión a partir de estos cuatro

marcadores más promisorios y con mayor evidencia científica.

IL-8:

La interleuquina 8 ha sido descrito en la literatura con varias funciones dentro del proceso de crecimiento tumoral, como participación en la transición epitelio mesénquima (57), participación en angiogénesis (43), promotor de crecimiento tumoral y marcador inflamatorio (40). Probablemente por esto es que en este ScR fue el biomarcador investigado con mayor frecuencia.

Todos los estudios declaran una posible utilidad de este biomarcador para el diagnóstico de COCE (17), (40), (43), (57). Sin embargo, distintos autores discrepan en cual etapa de la enfermedad podría ser más útil, ya que algunos afirman que IL-8 podría ser utilizado como herramienta diagnóstica para etapas tempranas de la enfermedad (43), (57), mientras que otros estudios relacionan las concentraciones salivales de este marcador a etapas tardías. Por otro lado, aproximadamente un 60% de estos artículos incluidos en esta revisión reportó un aumento de IL-8 en LPM. A partir de esto, la mayoría de los autores afirman que IL-8 podría ser útil tanto para el diagnóstico de COCE como de LPM (17), (43), (57).

No obstante, entre todos estos autores se discuten los factores que pudiesen influir en las concentraciones salivales de IL-8. Es más, Val et al., (57) declara que si se lograra relacionar concentraciones salivales de esta citoquina con la presencia de COCE, ninguna molécula cumpliría los requisitos para lograr un efectivo

diagnóstico, debido a la complejidad del sistema biológico, posibles factores asociados y posibles enfermedades. Por ejemplo, dos autores reportaron que la enfermedad periodontal y el consumo de tabaco podría haber afectado en las concentraciones de esta citoquina, de hecho, en ninguno de los dos estudios se estandarizaron las condiciones periodontales y gingivales de la población estudiada (17), (40). En contraste, Lee et al., (43) desestima que factores como el alcohol o el tabaco pudiesen influir directamente en las concentraciones salivales de IL-8, ya que en sus resultados no logró demostrar diferencias significativas de este marcador entre grupos asociados a estos factores al compararlo con grupos controles (43).

De esta forma, todos los estudios que involucran a IL-8, la declaran un biomarcador promisorio en el diagnóstico de COCE y LPM. Sin embargo, también afirman que es necesario estudios con un tamaño muestral más grande (17), (40), (43), (57).

LDH:

LDH es una enzima catalizadora que se encuentra en la mayoría de las células, participa en el metabolismo celular y tiene una función clave en el paso final en la cadena metabólica de la glicolisis anaeróbica (24), (28), (39). En los estudios realizados, se afirma que las concentraciones salivales de estas enzimas podrían estar relacionadas con el tamaño tumoral y estadio del cáncer. Por otro lado, puede existir una posible utilidad para diferenciar entre condiciones malignas

y potencialmente malignas, como leucoplasia o fibrosis submucosa (24), (46), (50).

Estos resultados parecieran tener sentido en vista de la función de LDH en el organismo, Awasthi et al., (24) afirma que los niveles elevados de la enzima se podrían explicar por un descontrolado aumento de la masa celular. A partir de esto, existiría una liberación de analitos libres, los que pueden ser liberados de forma activa hacia la saliva por las células cancerosas (24). Asimismo, otros autores explican que LDH es una enzima que se asocia al daño de la membrana celular y por lo tanto, la cuantificación de LDH salival podría estar relacionada a alguna estimación de daño o de muerte celular (28), (30).

No obstante, a pesar de haber obtenido registros aumentados de LDH salival, distintos autores discuten sobre los factores que podrían limitar el uso de esta enzima como biomarcador. Por ejemplo, afirman que el contenido salival podría estar afectado por diversos factores locales o sistémicos tales como la periodontitis o el consumo de tabaco (39), (50).

De todas formas, todos los estudios que estudiaron a LDH lo proponen como un marcador promisorio en el diagnóstico, control y pronóstico de COCE o LPM. De hecho, afirman que la evaluación de tumores desde la perspectiva metabólica podría servir para determinar protocolos de tratamiento adecuados. Sin embargo, todos concuerdan en que se necesitan estudios con una mayor población y que en su metodología incluyan

seguimiento a los pacientes (24), (28), (39), (50).

MMP-9:

Ha sido descrita con múltiples funciones, entre ellas; su participación en la degradación proteica y de la matriz extracelular (33), en la promoción de angiogénesis (35), (48), como regulador clave de los pasos iniciales de carcinogénesis e invasión (23), y como marcador inflamatorio (42).

Enfocándonos en la utilidad de este biomarcador relacionado al cáncer oral y LPM, solo uno de los cinco autores que incluyeron a esta molécula en su análisis determinó que las diferencias de concentraciones salivales de MMP-9 entre pacientes con COCE y sujetos controles no fueron significativas (33). No obstante, la mayoría de los estudios que involucran a MMP-9 en su investigación concuerdan en el potencial de este biomarcador para el diagnóstico de COCE y LPM. (23), (33), (35), (42), (48). Por otro lado, según algunos autores, MMP-9 podría presentar una utilidad en la predicción de transformación maligna de LPM y monitoreo del tratamiento en pacientes con COCE (35), (48).

Estos resultados hacen sentido si consideramos las funciones de esta metaloproteínasa en el organismo. En este contexto, todos los autores afirman que sus resultados obtenidos se relacionan a la capacidad que tiene esta molécula de degradar matriz extracelular, lo que significa que MMP-

9 mantiene una biodisponibilidad de factores de crecimiento tales como VEGF u otros. Por consiguiente, el aumento de estos factores ayudaría a generar una promoción de la angiogénesis y también una proliferación celular descontrolada (23), (35), (43), (48).

En definitiva, el 80% de los autores que analizaron a MMP-9 en este SCR, demostraron una transversalidad en el aumento de este biomarcador. Sugiriendo que este marcador podría corresponder a una herramienta útil y de suplementación para los métodos convencionales en el diagnóstico, control de COCE y transformación maligna de LPM. Esto a pesar de las limitaciones declaradas por todos los estudios, quienes afirman que es necesario poblaciones de estudios más grandes y ensayos prospectivos con mejor diseño (23), (35), (42), (48).

TNF- α

El factor de necrosis tumoral alfa ha sido reportado como una molécula con acciones destinadas al proceso de destrucción y recuperación del proceso inflamatorio (22), (26), (29), (43). De igual forma es capaz de estimular el crecimiento fibroblástico y a su vez inducir la muerte celular (26). En el presente estudio, todos los autores que estudiaron su expresión declaran que la función y el rol inflamatorio de este biomarcador podría ser útil en el diagnóstico de COCE.(29), (43). Tres de los cuatro autores que incluyeron a TNF- α en su estudio registraron una sobreexpresión del biomarcador en

pacientes con COCE y en pacientes con LPM, sugiriendo a este marcador como una molécula con posible utilidad en el diagnóstico, control y pronóstico de ambas condiciones (22), (26), (29).

Dicho esto, los investigadores afirman que sus resultados se condicen con la naturaleza proinflamatoria de este marcador. Por ejemplo, ha sido descrito que TNF- α promueve la remodelación del tejido y desarrollo del estroma en actividad prolongada, lo que conduce a un aumento descontrolado del tumor y eventuales diseminaciones (26). Del mismo modo, ha sido reportado como un marcador inflamatorio que participa en la atracción y reclutamiento de otras citoquinas, para de esta forma generar un microambiente tumoral que favorece la proliferación y supervivencia de células malignas (22).

Sin embargo, algunos autores estiman que sus resultados podrían verse afectados por la naturaleza inflamatoria de este marcador, por lo que los investigadores hacen el llamado a nuevos estudios, con mayor población y con mayor consideración de los antecedentes médicos de los pacientes analizados (22), (26), (29).

Conclusión: Los biomarcadores salivales tienen el potencial necesario para ser considerados como una herramienta útil en la detección, control y transformación maligna de COCE y LPM. De forma específica, TNF- α , IL-8, LDH y MMP-9 son los marcadores más prometedores y con mayor evidencia para ser utilizados en la detección de COCE y LPM. Por otro

lado, se destaca el uso de miRNA-31 en la detección de transformación maligna de LPM de forma independiente y un potencial nunca antes informado de IL-5 en el monitoreo de la enfermedad. Sin embargo, los autores coinciden en la falta de estudios con mayor población, mejor diseño, y que consideren la elaboración de paneles de marcadores que aumenten la precisión diagnóstica de este método.

Referencias:

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. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012 Jan;62(1):10–29.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Vol. 45, Oral Oncology. 2009. p. 309–16.
4. Kaur J, Jacobs R, Huang Y, Salvo N, Politis C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. Vol. 22, Clinical Oral Investigations. Springer Verlag; 2018. p. 633–40.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 Nov;68(6):394–424.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002 [Internet].
7. Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: Avenues to early detection [Internet]. Vol. 3, Head and Neck Oncology. 2011 [cited 2020 Jun 17]. p. 33. Available from: <https://headandneckoncology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-3284-3-33>
8. Wang Q, Gao P, Wang X, Duan Y. Investigation and identification of potential biomarkers in human saliva for the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. Clinica Chimica Acta. 2014 Jan 1;427:79–85.
9. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. Advances in Clinical Chemistry. 2018 Jan 1;86:23–70.
10. Zhang Y, Sun J, Lin CC, Abemayor E, Wang MB, Wong DTW. The emerging landscape of salivary diagnostics. Vol. 70, Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard; 2016. p. 38–52.
11. Ghizoni JS, Nichele R, de Oliveira MT, Pamato S, Pereira JR. The utilization of saliva as an early diagnostic tool for oral cancer: microRNA as a biomarker. Clinical and Translational Oncology. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019.

12. Messadi D v. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. Vol. 5, International Journal of Oral Science. 2013. p. 59–65.
13. Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, Al-Johani K, Scully C. Salivary microRNAs in oral cancer. Oral Diseases. 2015 Sep 1;21(6):739–47.
- 14.86. Hung KF, Liu CJ, Chiu PC, Lin JS, Chang KW, Shih WY, et al. MicroRNA-31 upregulation predicts increased risk of progression of oral potentially malignant disorder. Oral Oncology. 2016 Feb 1;53:42–7.
- 15.87. Malhotra R, Urs AB, Chakravarti A, Kumar S, Gupta VK, Mahajan B. Correlation of Cyfra 21-1 levels in saliva and serum with CK19 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma. Tumor Biology. 2016 Jul 1;37(7):9263–71.
- 16.88. Michailidou E, Tzimagiorgis G, Chatzopoulou F, Vahtsevanos K, Antoniadis K, Koudou S, et al. Salivary mRNA markers having the potential to detect oral squamous cell carcinoma segregated from oral leukoplakia with dysplasia. Cancer Epidemiology. 2016 Aug 1;43:112–8.
- 17.89. Singh P, Verma JK, Singh JK. Validation of Salivary Markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. Scientific Reports. 2020 Dec 1;10(1).
- 18.90. Fadhil RS, Wei MQ, Nikolarakos D, Good D, Nair RG. Salivary microRNA miR-let-7a-5p and miR-3928 could be used as potential diagnostic biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. PLoS ONE. 2020;15(3).
- 19.92. Malar ., Dineshkumar T, Nandhini G, Bharanidharan ., Ramya R, Rameshkumar A, et al. Expression of Salivary Secretory Leukocyte Protease Inhibitor in Smokers, Leukoplakia and OSCC. JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH. 2019;
20. Deepthi G, Nandan SRK, Kulkarni PG. Salivary tumour necrosis factor- α as a biomarker in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2019;20(7):2087–93.
21. Smriti K, Ray M, Chatterjee T, Shenoy RP, Gadicherla S, Pentapati KC, et al. Salivary MMP-9 as a biomarker for the diagnosis of oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2020 Jan 1;21(1):233–8.
22. Awasthi N. Role of salivary biomarkers in early detection of oral squamous cell carcinoma. Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2017 Oct 1;60(4):464–8.
23. Aziz S, Ahmed SS, Ali A, Khan FA, Zulfiqar G, Iqbal J, et al. Salivary immunosuppressive cytokines IL-10 and IL-13 are significantly elevated in oral squamous cell carcinoma

- patients. *Cancer Investigation*. 2015 Jan 1;33(7):318–28.
24. Sabarathinam J, Selvaraj J, Devi S. Estimation of levels of glutathione peroxidase (GPX), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and alpha Feto protein (AFP) in saliva of potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2019;12(4):1881–6.
25. Bu J, Bu X, Liu B, Chen F, Chen P. Increased expression of tissue/salivary transgelin mRNA predicts poor prognosis in patients with Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) surgery. *Medical Science Monitor*. 2015 Aug 5;21:2275–81.
26. Kallalli BN, Rawson K, Muzammil, Singh A, Awati MA, Shivhare P. Lactate dehydrogenase as a biomarker in oral cancer and oral submucous fibrosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2016 Oct 1;45(9):687–90.
27. Horváth J, Szabó A, Tar I, Dezső B, Kiss C, Márton I, et al. Oral Health May Affect the Performance of mRNA-Based Saliva Biomarkers for Oral Squamous Cell Cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2018 Oct 1;24(4):833–42.
28. Sinevici N, Mittermayr S, Davey GP, Bones J, O'Sullivan J. Salivary N-glycosylation as a biomarker of oral cancer: A pilot study. *Glycobiology*. 2019 Sep 20;29(10):726–34.
29. Rajaram S, Danasekaran BP, Venkatachalapathy R, Prashad KV, Rajaram S. N-acetylneuraminic acid: A scrutinizing tool in oral squamous cell carcinoma diagnosis [Internet]. Vol. 267, *Dental Research Journal*. 2017. Available from: <http://www.drijournal.net>
30. Duz MB, Karatas OF, Guzel E, Turgut NF, Yilmaz M, Creighton CJ, et al. Identification of miR-139-5p as a saliva biomarker for tongue squamous cell carcinoma: a pilot study. *Cellular Oncology*. 2016 Apr 1;39(2):187–93.
31. Feng Y, Li Q, Chen J, Yi P, Xu X, Fan Y, et al. Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer. *International Journal of Oral Science*. 2019 Mar 1;11(1).
32. Gai C, Camussi F, Broccoletti R, Gambino A, Cabras M, Molinaro L, et al. Salivary extracellular vesicle-associated miRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 Apr 18;18(1).
33. Ghallab NA, Shaker OG. Serum and salivary levels of chemerin and MMP-9 in oral squamous cell carcinoma and oral premalignant lesions. *Clinical Oral Investigations*. 2017 Apr 1;21(3):937–47.
34. S, Babu S, Bhat S, Castelino R, Rao K, Madi M. Status of serum and salivary ascorbic acid in oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2017 Jul 1;38(3):306–10.

35. Ishikawa S, Wong DTW, Sugimoto M, Gleber-Netto FO, Li F, Tu M, et al. Identification of salivary metabolites for oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia screening from persistent suspicious oral mucosal lesions. *Clinical Oral Investigations*. 2019 Sep 1;23(9):3557–63.
36. Jacob T, Ramesh M, Murali S, Ramesh K, Sanjay P, Abraham P. A non-invasive study to estimate and compare salivary sialic acid level as tumor marker in patients with pre-cancer and oral cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2016 Apr 1;12(2):634–9.
37. Mantri T, Thete SG, Male V, Yadav R, Grover I, Adsure GR, et al. Study of the role of salivary lactate dehydrogenase in habitual tobacco chewers, oral submucous fibrosis and oral cancer as a biomarker. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2019;20(8):970–3.
38. Khyani IAM, Qureshi MA, Mirza T, Farooq MU. Detection of interleukins-6 and 8 in saliva as potential biomarkers of oral pre-malignant lesion and oral carcinoma: A breakthrough in salivary diagnostics in Pakistan. *Vol. 30, Pak. J. Pharm. Sci.* 2017.
39. Ko HH, Peng HH, Cheng SJ, Kuo MYP. Increased salivary AKR1B10 level: Association with progression and poor prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck*. 2018 Dec 1;40(12):2642–7.
40. Kochurova E v., Nikolenko VN. Estimation of Expression of Oral Fluid Biomarkers in the Diagnosis of Pretumor Diseases of Oral Mucosa. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017 May 1;163(1):87–91.
41. Lee LT, Wong YK, Hsiao HY, Wang YW, Chan MY, Chang KW. Evaluation of saliva and plasma cytokine biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018 Jun 1;47(6):699–707.
42. Li SX, Yang YQ, Jin LJ, Cai ZG, Sun Z. Detection of survivin, carcinoembryonic antigen and ErbB2 level in oral squamous cell carcinoma patients. *Cancer Biomarkers*. 2017;17(4):377–82.
43. Lohavanichbutr P, Zhang Y, Wang P, Gu H, Nagana Gowda GA, Djukovic D, et al. Salivary metabolite profiling distinguishes patients with oral cavity squamous cell carcinoma from normal controls. *PLoS ONE*. 2018 Sep 1;13(9).
44. Metgud R, Bajaj S. Altered serum and salivary C-reactive protein levels in patients with oral premalignant lesions and oral squamous cell carcinoma. *Biotechnic and Histochemistry*. 2016 Feb 17;91(2):96–101.
45. Oh SY, Kang S-M, Kang SH, Lee H-J, Kwon T-G, Kim J-W, et al. Potential Salivary mRNA Biomarkers for Early Detection of Oral Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jan 16;9(1):243.
46. Peisker A, Raschke GF, Fahmy MD, Guentsch A, Roshanghias

- K, Hennings J, et al. Salivary MMP-9 in the detection of oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2017 May 1;22(3):e270–5.
47. Honarmand M, Farhad-Mollashahi L, Nakhaee A, Nehi M. Salivary levels of ErbB2 and CEA in oral squamous cell carcinoma patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17:77–80.
48. Saluja TS, Spadigam A, Dhupar A, Syed S. Equating salivary lactate dehydrogenase (LDH) with LDH-5 expression in patients with oral squamous cell carcinoma: An insight into metabolic reprogramming of cancer cell as a predictor of aggressive phenotype. *Tumor Biology*. 2016 Apr 1;37(4):5609–20.
49. Shah K, Patel S, Modi B, Shah F, Rawal R. Uncovering the potential of CD44v/SYNE1/miR34a axis in salivary fluids of oral cancer patients. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Apr 1;47(4):345–52.
50. Shan J, Sun Z, Yang J, Xu J, Shi W, Wu Y, et al. Discovery and preclinical validation of proteomic biomarkers in saliva for early detection of oral squamous cell carcinomas. *Oral Diseases*. 2019 Jan 1;25(1):97–107.
51. Wang CI, Yu CJ, Huang Y, Yi JS, Cheng HW, Kao HK, et al. Association of overexpressed karyopherin alpha 2 with poor survival and its contribution to interleukin-1 β -induced matrix metalloproteinase expression in oral cancer. *Head and Neck*. 2018 Aug 1;40(8):1719–33.
52. Zanotti L, Paderno A, Piazza C, Pagan E, Bignotti E, Romani C, et al. Epidermal growth factor receptor detection in serum and saliva as a diagnostic and prognostic tool in oral cancer. *Laryngoscope* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 May 29];127(11):E408–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.26797>
53. 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. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Oct 1;47(9):830–5.
54. Val M, Sidoti Pinto GA, Manini L, Gandolfo S, Pentenero M. Variations of salivary concentration of cytokines and chemokines in presence of oral squamous cell carcinoma. A case-crossover longitudinal prospective study. *Cytokine*. 2019 Aug 1;120:62–5.

Anexo

Tabla I:

| Plataforma de búsqueda | Factor impacto (JCR) | Revistas | Año publicación | Localización geográfica | Idioma |
|------------------------|-----------------------------------|--|-----------------|---|--------|
| PubMed | Factor de impacto promedio = 2,94 | Oral disease Oral Oncology Tumor Biology Journal of Cancer Epidemiology and Prevention Scientific Reports PLOS ONE Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Indian Journal of Pathology & Microbiology Cancer Investigation Biomedical and Pharmacology Journal Journal of Proteomics Clinica Chimica Acta Medical Science Monitor Journal of Oral Pathology & Medicine Pathology & Oncology Research Glycobiology Dental research journal Cell oncology International Journal of Oral Science Cellular Oncology BMC Cancer Clinical Oral Investigations Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology Journal of Cancer Research and Therapeutics The Journal of Contemporary Dental Practice Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences Head and Neck Oncology Bulletin of Experimental Biology and Medicine International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery Cancer Biomarkers Biotechnic & Histochemistry Journal of Clinical Medicine Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Laryngoscope | 2015-2020 | India China Taiwan Italia EEUU Pakistan Irán Egipto Francia Alemania Corea del Sur Rusia Arabia Saudita Turquía Irlanda Hungria Australia Grecia | Inglés |
| EBSCO | Máximo= 9,41 Mínimo= 0.50 | | | | |
| Web of Science | | | | | |
| Scopus | | | | | |

Tabla II:

| Primer autor | Recolección | Población y criterios. | Marcador | Regulación | Técnica |
|------------------------|---|---|-----------|---|-----------------|
| Zahran., et al (13) | Recolección de saliva entera no estimulada.(Técnica Navazesh). | 100 pacientes; 40 pacientes con LPM (20 con displasia y 20 sin displasia), 20 pacientes controles sanos y 20 pacientes controles con estomatitis aftosa recurrente. Pacientes con enfermedad periodontal fueron excluidos. | miRNA-21 | ↑ en pacientes con COCE y LPM. | qRT-PCR. |
| | | | miRNA-184 | ↑ en pacientes con COCE y LPM. | |
| | | | miRNA-145 | ↓ en pacientes con COCE y LPM. | |
| Hung. Et al (14) | Recolección de 5ml de saliva no estimulada. | 70 pacientes; 46 pacientes con LPM (16 con displasia y 30 sin displasia), y 24 pacientes controles sanos. No describe criterios de exclusión. | miRNA-31 | ↑ en pacientes con COCE y LPM. | qRT-PCR. |
| | | | miRNA-21 | ↑ en pacientes con COCE y LPM. | |
| Malhotra et al.(15) | Recolección de 5 ml de saliva no estimulada entre las 9 am y 11 am. | 110 muestras de pacientes; 50 muestras con COCE, 50 muestras de saliva controles sanos y 10 muestras de tejido biopsiado sano. Pacientes con historial de consumo anticolinérgicos, ansiolíticos, antipsicóticos, antihistamínicos y antihipertensivos fueron excluidos. | CYFRA-21 | ↑ en pacientes con COCE, significativamente mayor en tipo II histológico. | qRT-PCR, ELISA. |
| Michailidou et al.(16) | Recolección de 5 ml saliva entera no estimulada. | 85 pacientes; 34 pacientes con COCE, 20 pacientes con leucoplasia oral (con displasia), y 31 pacientes controles sanos. Pacientes con enfermedades virales, de inmunodeficiencia y con biopsias previas fueron excluidos. | mRNA SAT | ↑ en conjunto para predecir COCE. | qRT-PCR. |
| | | | mRNA OAZ | ↑ en conjunto para predecir COCE. | |

| | | | | | |
|------------------------|---|--|---------------|---|---------|
| | | | mRNA IL-1B | ↑ en conjunto para predecir COCE | |
| | | | mRNA IL-8 | ↑ en conjunto para predecir COCE | |
| Singh et al.(17) | Recolección de saliva no estimulada recolectada en la mañana. | 117 pacientes; 58 pacientes con COCE, 30 pacientes con LPM, 29 pacientes post tratamientos, y 42 pacientes controles sanos. No especifica criterios de exclusión. | IL-1B | ↑ en pacientes con COCE, significativamente más altas en estadio III y IV. | ELISA |
| | | | IL-8 | ↑ en pacientes con COCE y post tratamiento. | |
| | | | LGALS3BP | ↑ en pacientes con COCE y LPM. | |
| Fadhil et al. (18) | Recolección de 8 ml de saliva entera. | 230 pacientes; 150 con COCE, y 80 pacientes controles sanos. Pacientes con antecedentes de malignidad y con mala higiene oral fueron excluidos. | miR-let-7a-5p | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | RT-qPCR |
| | | | miR-3928 | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con | |
| Seyedmajidi et al (19) | Recolección de saliva no estimulada. | 40 pacientes; 20 pacientes con COCE primario, y 20 pacientes controles sanos. Pacientes que hayan tenido tratamientos de radioterapia o quimioterapia fueron excluidos. | CD44 | No se evidenciaron diferencias significativas entre pacientes COCE y controles. | ELISA- |

| | | | | | |
|----------------------|---|---|------------|---|-------|
| Deepthi et al. (20) | Recolección de saliva no estimulada entre las 10AM y 12 PM. | 90 pacientes; 30 pacientes con COCE, 30 pacientes con leucoplasia oral (con displasia), y 30 pacientes controles sanos.(Distintos grados de displasia y COCE). Pacientes con historial de consumo de antihistamínicos, antihipertensivos, anticolinérgicos, antidepresivos, broncodilatadores o xerostomía fueron excluidos. | TNFa | ↑ en pacientes con COCE en comparación con pacientes con leucoplasia y controles. | ELISA |
| Smriti et al. (21) | Recolección de 5ml de saliva no estimulada en horas de la mañana. | 88 pacientes; 24 pacientes con COCE, 20 pacientes con LPM (eritroplasia, leucoplasia y OSMF), 20 pacientes con hábitos de tabaco, y 20 pacientes controles sanos. Pacientes embarazadas y en lactancia fueron excluidas. | MMP-9 | ↑ en pacientes con COCE y LPM , en comparación con hábitos de tabaco y controles. | ELISA |
| Awasthi et al., (22) | Recolección de saliva no estimulada entre las 10 AM y 12 PM. | 64 pacientes; 30 pacientes con COCE, 9 pacientes con LPM, y 25 pacientes controles sanos. Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, trastornos autoinmunes, SIDA y pacientes con antecedentes de cáncer fueron excluidos. | CYFRA 21-1 | ↑ en pacientes con COCE y LPM en comparación con control. | ELISA |
| | | | LDH | ↑ en pacientes con COCE y LPM en comparación con control. | |
| | | | AMILASA | ↓ en pacientes con COCE y LPM en comparación con control. | |

| | | | | | |
|-------------------------|--|--|------------------|---|-----------------|
| Aziz et al.,(23) | Recolección de saliva entera no estimulada entre las 8 AM y 10 AM. | 63 pacientes; 30 pacientes con COCE, 33 pacientes controles sanos. Pacientes con enfermedades orales o sistémicas (incluyendo enfermedad periodontal), fueron excluidos. | IL-4 | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | ELISA |
| | | | IL-10 | ↑ en pacientes con COCE poco diferenciado, comparado a grupo control. | |
| | | | IL-13 | ↑ en pacientes con COCE poco diferenciado, comparado a grupo control. | |
| | | | IL-1RA | ↑ en pacientes con COCE poco diferenciado, comparado a grupo control. | |
| Sabaratnam et al., (24) | Recolección de 5 ml de saliva no estimulada durante 1 minuto. | 40 pacientes; 15 pacientes con LPM (fibrosis submucosa y leucoplasia oral), 10 pacientes con COCE, y 15 pacientes controles sanos. Pacientes menores a 18 años, con enfermedades cardiovasculares, respiratorias, hepatobiliares y gastrointestinales fueron excluidos. | GPx | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con control. | Espectrometría. |
| | | | TNFα | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con control. | |
| | | | MDA | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con control. | |
| | | | AFP | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | |
| Bu et al., (25) | No especifica | 78 pacientes; tejidos tumorales y vecinos de 78 pacientes con COCE. No especifica criterios de exclusión. | mRNA Transgelina | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | Western Blot |
| Kallali et al., (26) | Recolección de 5 ml de saliva entera no | 60 pacientes; 25 sujetos con OSMF, 25 pacientes | LDH | ↑ en pacientes con COCE, | Electroforesis. |

| | | | | | |
|----------------------|---|---|------------|---|---------|
| | estimulada después del desayuno y 3 horas antes del almuerzo. | con COCE, 10 pacientes controles sanos. Pacientes inmunológicamente comprometidos, enfermedades infecciosas, pulmonares, endocrinas, coronarias, renales, hepáticas y en tratamiento de corticoides fueron excluidos. | | comparado a grupo control. | |
| Horvath et al., (27) | Recolección de saliva no estimulada. | 90 pacientes; 31 pacientes con COCE, 59 pacientes controles sanos (30 ancianos y 29 jóvenes). Pacientes con tratamiento de cáncer, historial de cáncer, diabetes, desórdenes autoinmunes o enfermedades contagiosas fueron excluidos. | mRNA H3F3A | Sin diferencias significativas en pacientes jóvenes y de edad avanzada al compararlo con COCE. | qRT-PCR |
| | | | mRNA IL-8 | ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |
| | | | mRNA IL-1B | Sin diferencias significativas en pacientes jóvenes y de edad avanzadas al compararlo con COCE. | |
| | | | mRNA DUSP1 | Levemente ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |

| | | | | | |
|-----------------------|---|---|---------------|---|---|
| | | | mRNA OAZ1 | Levemente ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |
| | | | mRNA SAT1 | ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |
| | | | mRNA S100P | ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |
| | | | TNFα | ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |
| | | | mRNA IL6 | ↑ en pacientes jóvenes con COCE, comparado con grupo control. | |
| Sinevici et al., (28) | Recolección de 1 a 5 ml de saliva entera no estimulada mediante "babeo pasivo" | 21 pacientes; 16 pacientes con COCE y 5 pacientes controles sanos. No especifica criterios de exclusión. | N-glucanos | ↑ pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | (HILI C-UPLC) |
| Rajaram et al., (29) | Recolección de 2 ml de saliva entera no estimulada mediante método Navazesh entre las 9 AM y 11 AM. | 24 pacientes; 14 pacientes con COCE (12 con COCE bien diferenciado, 2 con COCE pobremente diferenciado) y 10 pacientes controles sanos. *Coce diagnosticado mediante sistema Broder 's. Pacientes con tratamientos previos de COCE, LPM, | Ácido siálico | ↑ marcado a medida que avanza el grado histológico en pacientes con COCE, comparado a grupo control | Método del ácido tiobarbitúrico de Warr en. |

| | | | | | |
|----------------------|--|--|---|---|---------|
| | | enfermedades cardiovasculares u otras condiciones que alteren los niveles de ácido siálico fueron excluidos. | | | |
| Duz et al., (30) | Recolección de saliva 4 a 6 semanas antes de cirugía en horarios de la mañana. | 50 pacientes; 20 pacientes con COCE (lengua), y 25 pacientes controles sanos (con hábitos de tabaco y alcohol similares a los pacientes con COCE). Pacientes con lesiones orales, hepatitis o infección por VIH fueron excluidos. | miR139--5p | ↓ en pacientes preoperatorios , en comparación con grupo control. | qRT-PCR |
| Qian Li et al., (31) | Recolección de saliva estimulada. | 96 pacientes; 24 pacientes con COCE, 24 pacientes con periodontitis crónica, 24 pacientes con tumores benignos, 24 pacientes controles sanos. Pacientes con menos de 26 dientes, fumadores, con enfermedades sistémicas, glandulares, consumidores de drogas o fármacos hormonales, anti inflamatorios o antipsicóticos fueron excluidos. | ADAM9 Cathepsin aV Killikerina 5, Killikerina 7. | | ELISA. |
| Gai. Et al (32) | Recolección de saliva no estimulada entre las 9 AM y 11 AM. | 32 pacientes; 21 pacientes con COCE y 11 pacientes controles. Pacientes menores de 18 años, embarazadas, lactantes o inhabilitados mentalmente fueron excluidos. | miRNA-412-3p | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | qRT-PCR |
| | | | miRNA-512-3p | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | |
| | | | miRNA-302b-3p | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | |

| | | | | | |
|----------------------|--|--|-------------------|---|--|
| | | | miRNA-517b-3p | ↑ en pacientes con COCE, comparado a grupo control. | |
| Ghallab. Et al (33) | Recolección de saliva no estimulada mediante método de Navazesh. Al momento de la recolección las lesiones eran asintomáticas. | 30 pacientes; 15 pacientes con COCE, 15 pacientes con LPM, y 15 pacientes con COCE estadio temprano. Pacientes con enfermedades sistémicas, inflamaciones orales, periodontitis crónica, historial de enfermedades malignas, inmunodeficiencia, portadores de VIH, desórdenes autoinmunes, hepatitis, historial de quimioterapia o radioterapia fueron excluidos. | Chemerin | ↑ en pacientes con COCE y LPM, comparado con control. | ELISA. |
| | | | MMP-9 | ↑ en pacientes con COCE y LPM, comparado a control. | |
| Bhat. Et al (34) | Recolección de saliva entera no estimulada. | 100 pacientes; 30 pacientes con COCE, 30 pacientes con LPM y 40 pacientes controles sanos. Pacientes con otras lesiones orales fueron excluidos. | Ácido ascórbico. | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado a grupo control. | Método DNP H. |
| Ishikawa. Et al (35) | Recolección de 4-5 ml de saliva entera no estimulada. | 48 pacientes; 6 pacientes con COCE, 10 con displasia epitelial oral y 32 con lesión persistente de mucosa oral. Pacientes con historial de quimioterapia o radioterapia fueron excluidos. | Ornitina | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado con grupo control. | Electroforesis capilar de espectrometría de masas. |
| | | | Carnitina | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado con grupo control. | |
| | | | Arginina | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado con grupo control. | |
| | | | Ohydroxy venzoate | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado | |

| | | | | | |
|---------------------|---|---|---|---|--------------------|
| | | | | con grupo control. | |
| | | | N-acetylglucosamine - 1 fosfato. (NA1P) | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado con grupo control. | |
| | | | R5P | ↓ en pacientes con COCE y LPM, comparado con grupo control. | |
| Jcob. Et al (36) | Recolección de saliva entera no estimulada entre las 10AM y 12PM. | 60 pacientes; 20 pacientes con COCE, 20 pacientes con LPM, y 20 pacientes controles sanos. Pacientes con enfermedades sistémicas y medicación que afecte el flujo salival fueron excluidos. | Ácido siálico. | ↑ en pacientes con COCE bien diferenciado y LPM, en comparación con grupo control. | Espectrometría UV. |
| Mantri. Et al (37) | Recolección de 1 ml aproximadamente de saliva no estimulada. | 120 pacientes; 30 pacientes con COCE, 30 pacientes con OSMF, 30 pacientes consumidores de nuez de areca y 30 pacientes controles sanos. Pacientes con historial de condiciones malignas, infartos cardíacos, enfermedades renales, hepáticas, enfermedades con distrofia muscular o que hayan recibido tratamiento de COCE o OSMF, fueron excluidos. | LDH | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | Colorimetric assay |
| Khyani. Et al. (38) | Método de babeo. | 105 pacientes; 35 pacientes con COCE, 35 pacientes con LPM y 35 controles sanos. Pacientes con tratamientos neoplásicos, con antecedentes autoinmunes fueron excluidos. | IL-6 | No se encontraron diferencias significativas en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELISA. |

| | | | | | |
|------------------------|--|--|----------|--|------------------------------|
| | | | IL-8 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| Ko. Et al. (39) | Recolección de saliva no estimulada mediante "Salivette cotton" por 5 minutos. | 141 pacientes; 86 pacientes con COCE y 35 pacientes con LPM. Pacientes con tratamiento en curso de cáncer fueron excluidos. | AKR1B10 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELISA. |
| Kochurova. Et al. (40) | No especifica. | 122 pacientes; 57 pacientes con LPM y 65 pacientes controles sanos. Pacientes menores de 18 años, lactantes, con enfermedades somáticas y mayores a 88 años fueron excluidos. | MMP-2 | ↑ en pacientes con LPM, en comparación con grupo control. | ELISA. |
| | | | MMP-8 | ↑ en pacientes con LPM, en comparación con grupo control. | |
| | | | MMP-9 | ↑ en pacientes con LPM, en comparación con grupo control. | |
| | | | TIMP-1 | ↑ en pacientes con LPM, en comparación con grupo control. | |
| | | | TIMP-2 | ↑ en pacientes con LPM, en comparación con grupo control. | |
| Lee. Et al. (41) | Recolección de saliva antes de la cirugía. | 65 pacientes; 22 pacientes con COCE en (estadio I y II) 19 pacientes con COCE estadio III y IV y 24 pacientes sin tumor como controles. | Eotaxina | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | Luminex bead-based Multiplex |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------|--|---------|
| | | Pacientes con historial de enfermedades malignas o de osteomielitis, infección de VIH, infecciones activas, inmunodeficiencias o hepatitis fueron excluidos. | IFN- γ | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | assay . |
| | | | IL-1B | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | IL-8 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | MIP-1B | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | GRO | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | TNF α | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | IL-6 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |

| | | | | | |
|---------------------|---|--|--------------|---|------------------|
| Xia li. Et al. (42) | Recolección de 5 ml de saliva. Antes de la recolección pacientes se enjuagaron la boca con agua limpia. | 36 pacientes; 26 pacientes con COCE y 10 pacientes controles sin COCE. Pacientes que estaban en tratamiento de quimioterapia fueron excluidos. | ErbB2 | No se encontraron diferencias significativas en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELISA. |
| | | | CEA | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | Survivin | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| Lohav. Et al. (43) | Recolección de saliva en tubo estéril. | 195 pacientes; 101 pacientes con COCE, 58 pacientes con cáncer orofaríngeo y 35 pacientes controles sanos. No especifica criterios de exclusión. | Glicina | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | NMR y LC-MS. |
| | | | Prolina | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| Metgod. Et al. (44) | Recolección de 15-20 ml de saliva entera no estimulada entre las 8 AM y las 10 AM. | 60 pacientes; 20 pacientes con LPM (leucoplasia y OSMF), 20 pacientes con COCE y 20 pacientes controles sanos. Pacientes con terapia en curso o que tengan alguna enfermedad renal o hepática fueron excluidos. | CRP | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | Immunochemistry. |
| Oh. Et al. (45) | Recolección de saliva entera no estimulada. | 67 pacientes; 33 pacientes con COCE y 34 pacientes controles con periodontitis leve(sin tumor ni LPM) No especifica criterios de exclusión. | mRNA NAB2 | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | qRT-PCR. |
| | | | mRNA CYP27A1 | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |

| | | | | | |
|-------------------------|---|--|-------------|--|---------|
| | | | | | |
| | | | mRNA MAOB | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | mRNA SIAE | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | mRNA COL3A1 | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | mRNA NPIP4 | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| | | | | | |
| Peisker. Et al. (46) | Recolección de saliva estimulada a través de "Salivette" entre las 7AM y las 8 AM antes de la ingesta de alimentos. | 60 pacientes; 30 pacientes con COCE, 30 pacientes controles sanos. Pacientes con enfermedades sistémicas, o lesiones orales inflamatorias fueron excluidos. | MMP-9 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELIS A. |
| Honarm and. Et al. (47) | Recolección de saliva no estimulada en horarios de mañana. | 53 pacientes; 27 pacientes con COCE y 26 pacientes controles sanos. Pacientes con historial de consumo de drogas, | CEA | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELIS A |

| | | | | | |
|---------------------|---|--|--------|---|---------------------|
| | | radioterapias, quimioterapias, enfermedad de Sjogren u otras enfermedades fueron excluidos. | ErbB2 | Sin diferencias significativas en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| Saluja. Et al. (58) | Recolección de saliva entera no estimulada. El procedimiento fue realizado en todos los pacientes el mismo día. | 69 pacientes; 32 pacientes con COCE y 27 pacientes controles sanos. No especifica criterios de exclusión. | LDH | No concluyente. | Espectrofotometría. |
| Shah et al. (49) | No especifica. | 40 pacientes; 30 pacientes con COCE, 10 pacientes con leucoplasia, 10 pacientes controles sanos. No especifica criterios de exclusión. | CD44v | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | PCR |
| | | | SYNE1 | ↓ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | |
| | | | miR34a | ↓ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | |
| Shan. Et al. (50) | Recolección de 5 ml de saliva entera no estimulada entre las 9 AM y 11 AM. | 90 pacientes; 30 pacientes con COCE, 30 pacientes con LPM (leucoplasia y liquen plano) y 30 pacientes controles sanos. Pacientes con antecedentes neoplásicos malignos, portadores de VIH, enfermedades autoinmunes, hepatitis o diabetes fueron excluidos. | SLC3A2 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELISA, ITRA q |
| | | | S100A2 | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |

| | | | | | |
|----------------------|---|---|--------|---|---------------|
| | | | IL1RN | ↓ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | |
| Wang Et. Al (51) | No especifica. | 181 pacientes; 31 pacientes en estadios tempranos de COCE, 81 pacientes en estadios tardíos de COCE y 65 pacientes controles. No especifica criterios de exclusión. | KPNA2 | ↑ en pacientes con COCE, significativamente en estadio III y IV, comparado con grupo control. | ELIS A. |
| Zanotti. Et al. (52) | “passive expectoration” | 123 pacientes; 63 pacientes con COCE, 60 pacientes controles sanos. Pacientes que tuvieran historial de neoplasias o hayan estado en tratamiento de quimioterapia o radioterapia fueron excluidos. | EGFR | ↑ en pacientes con COCE, en comparación con grupo control. | ELIS A |
| Zhenge. Et al. (53) | Recolección de 1- 2 ml de saliva estimulada entre las 9 AM y 11AM. Pacientes tienen que hacer gárgaras antes de la recolección y de pie con boca abierta para estimular saliva. | 202 pacientes; 112 pacientes con COCE, 30 pacientes con LPM (liquen plano, leucoplasia, eritema) y 60 pacientes controles sanos. No especifica criterios de exclusión. | Naa10p | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | ELIS A |
| | | | CEA | ↑ en pacientes con COCE y LPM, en comparación con grupo control. | |
| Val Et. Al (54) | Recolección entera no estimulada mediante método de drenaje. diferentes en 5 pacientes. | 21 pacientes con COCE. No especifica criterios de exclusión. | IL-1B | ↑ en pacientes con COCE. | Micro arrays. |
| | | | IP-10 | ↑ en pacientes con COCE. | |
| | | | MIP-1β | ↑ en pacientes con COCE. | |
| | | | VEGF | ↑ en pacientes con COCE. | |

| | | | | |
|--|--|--|-------|--------------------------|
| | | | IL-6 | ↑ en pacientes con COCE. |
| | | | IFN-γ | ↓ en pacientes con COCE. |
| | | | IL-5 | ↓ en pacientes con COCE. |
| | | | IL-8 | ↑ en pacientes con COCE. |

COCE: carcinoma oral de células escamosas; LPM: lesiones potencialmente malignas; QRT-PCR; tiempo real cuantitativo – PCR.; ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas;
 ↑ Aumentado; ↓ Disminuido.

Tabla III: Resumen de las funciones y utilidades de los biomarcadores salivales.

| Funciones | Marcador | Utilidad | | | |
|----------------------|---------------|-------------|----------|-------------|-----------------|
| | | Diagnóstico | Control. | Pronóstico. | Transformación. |
| Apoptosis. | TNF- α | | | | |
| | survivin | | | | |
| | Naa10p | | | | |
| | DUSP1 (rep) | | | | |
| | Prolina | | | | |
| | miRNA-184 | | | | |
| Angiogenesis. | IL-8 | | | | |
| | IL-6 | | | | |
| | IP-10 | | | | |
| | MMP-9 (rep) | | | | |
| | Chemerin | | | | |
| | VEGF | | | | |
| | GRO-1 | | | | |
| | miRNA- 412-3p | | | | |
| | miRNA-512-3p | | | | |
| | miRNA-302b-3p | | | | |
| | miRNA-517b-3p | | | | |
| m139-5p | | | | | |
| | IL-5 | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------------|-------------------|--|--|--|--|
| Supresión de tumores | IL-1RA | | | | |
| | IL-4 (rep) | | | | |
| | IL1-3 (rep) | | | | |
| | IL-10 (rep) | | | | |
| | IL-1RN | | | | |
| | MIP-1 β | | | | |
| | INF- \odot | | | | |
| | Gpx | | | | |
| | Carnitina | | | | |
| | Ácido ascórbico | | | | |
| | Transgelina (rep) | | | | |
| | miR-let-7a-5p rep | | | | |
| | miR-3928 rep | | | | |
| | miRNA-517b-3p | | | | |
| | miRNA-145 | | | | |
| | mRNA SIAE | | | | |
| Invasividad | CD44 | | | | |
| | CEA | | | | |
| | S100A2 | | | | |
| | Catepsina (rep) | | | | |
| | MMP-1 | | | | |
| | MMP-2 | | | | |
| | MMP-3 | | | | |
| | MMP-8 | | | | |
| | MMP-9 (rep) | | | | |
| | MMP-10 | | | | |
| | MMP-12 | | | | |
| | MMP-13 | | | | |
| | TIMP1 | | | | |
| | TIMP2 | | | | |
| | ADAM9 | | | | |
| | ADAMST13 | | | | |
| | Transgelina (rep) | | | | |
| | miRNA- 412-3p | | | | |
| | miRNA-512-3p | | | | |
| | miRNA-302b-3p | | | | |
| | miRNA-517b-3p | | | | |
| | miRNA-21 rep | | | | |
| | miRNA-34a | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|--|--|--|--|
| | SYNE1 | | | | |
| Ciclo celular. | IL-6 (rep) | | | | |
| | IL-8 | | | | |
| | IL-13 (rep) | | | | |
| | IL-10 (rep) | | | | |
| | IL-4 (rep) | | | | |
| | IL-1RA | | | | |
| | IL1-B | | | | |
| | EGFR | | | | |
| | KPNA2 | | | | |
| | SLC3A2 | | | | |
| | PCR | | | | |
| | Catepsina (rep) | | | | |
| | AFP | | | | |
| | LDH | | | | |
| | AKR1b10 | | | | |
| | Cyfra 21 | | | | |
| | LGALS3BP | | | | |
| | Amilasa | | | | |
| | Naa10p | | | | |
| | MDA | | | | |
| | Glicina | | | | |
| | Prolina | | | | |
| | Eotaxina | | | | |
| | Ácido siálico | | | | |
| | Ornitina | | | | |
| | Arginina | | | | |
| | R5P | | | | |
| | Ohydroxyvenzoate | | | | |
| | NA1P | | | | |
| | mRNAOAZ1 | | | | |
| | mRNA SAT1 | | | | |
| | mRNA NAB2 | | | | |
| | mRNA CYP27A1 | | | | |
| | mRNA MAOB | | | | |
| | mRNA COL3A1 | | | | |
| | mRNA H3F3A | | | | |
| | mRNA IL-8 | | | | |
| | mRNA IL-1B | | | | |
| | mRNA DUSP1 (rep) | | | | |
| | mRNA S100p | | | | |

| | | | | | |
|---------------|-------------------|--|--|--|--|
| | miRNA-21rep | | | | |
| | miRNA-31 | | | | |
| | miRNA-302b-3p | | | | |
| | miRNA- 412-3p | | | | |
| | miRNA-512-3p | | | | |
| | miRNA-517b-3p | | | | |
| | miR-let-7a-5p rep | | | | |
| | miR-3928 rep | | | | |
| | ErrB2 | | | | |
| Otros. | NPIPb4 | | | | |
| | calicreina 5 | | | | |
| | calicreina 7 | | | | |

Tabla IV: Resumen de la naturaleza de los biomarcadores salivales.

| Naturaleza | Marcador | Referencia |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| Citocinas | IL-1B | (89), (115), (129) |
| | IL-4 | (97) |
| | IL-5 | (129) |
| | IL-6 | (115), (129) |
| | IL-8 | (89), (112), (115), (129) |
| | IL-10 | (97) |
| | IL-13 | (97) |
| | IL-1RA | (97) |
| | MIP-1 β | (115), (129) |
| | IP-10 | (129) |
| | INF- \odot | (115), (129) |
| Factores de crecimiento | EGFR | (127) |
| | VEGF | (129) |
| | TNF- α | (94), (98) (101), (115) |
| Proteínas | KPNA2 | (125) |
| | Naa10p | (128) |
| | S100A2 | (124) |
| | CRP | (118) |
| | Survivin | (116) |

| | | |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------|
| | Chemerin | (107) |
| | Transgelina | (99) |
| | AFP | (98) |
| | LGALS3BP | (89) |
| | ADAM9 | (105) |
| Glicoproteínas | TIMP-1 | (114) |
| | TIMP-2 | (114) |
| | CD44 | (93),(123) |
| Enzimas | CEA | (116), (121), (128) |
| | LDH | (96), (100), (111), (122) |
| | AKR1B10 | (113), (125) |
| | Catepsina V | (105) |
| | Calicreina | (105) |
| | GPx | (98) |
| Metaloproteinasas | MMP-1 | (105) |
| | MMP-2 | (105) |
| | MMP-3 | (105) |
| | MMP-7 | (105) |
| | MMP-8 | (114) |
| | MMP-9 | (95), (107), (114), (120) |
| | MMP-10 | (105) |
| | MMP-12 | (105) |
| | MMP-13 | (105) |
| | ADAMST13 | (105) |
| Metabolitos | Ácido siálico /TSA) | (103), (110) |
| | Glicina | (117) |
| | Prolina | (117) |
| | Ornitina | (109) |
| | Carnitina | (109) |
| | Ohydroxyvenzoate | (109) |
| | N-acetylglucosamine -1 fosfato | (109) |
| | R5P | (109) |
| | MDA | (16) |
| mRNA | mRNA SAT | (88), (101) |
| | mRNA OAZ | 88), (101) |
| | mRNA IL-1B | (88), (101) |
| | mRNA IL-8 | (88), (101) |
| | mRNA NAB2 | (119) |
| | mRNA CYP27A1 | (119) |
| | mRNA MAOB | (119) |
| | mRNA SIAE | (119) |
| | mRNA COL3A1 | (119) |

| | | |
|------|-----------------|--------------|
| | mRNA NPIPb4 | (119) |
| | miRNA-21 | (85),(86) |
| | miRNA-34a | (123) |
| | miRNA-31 | (86) |
| | miRNA-145 | (85) |
| | miRNA-184 | (85) |
| | miRNA-let-7a-5p | (90) |
| | miRNA 139-5p | (104) |
| | miRNA-345-5p | (90) |
| | miRNA -412-3p | (94) |
| | mRNA-512-3p | (106) |
| | miRNA-517-3p | (106) |
| | miRNA-1470 | (90) |
| | miRNA-3918 | (90) |
| | miRNA-7703 | (90) |
| DNA | SLC3A2 | (124) |
| | SYNE1 | (123) |
| | ErbB2 | (116), (121) |
| | CD44v | (123) |
| Otro | NPIPb4 | (119) |