



Depósito Legal: ppi201302ME4323
ISSN: 2343-595X

Revista Venezolana de Investigación Odontológica de la IADR

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos celulares más frecuentes del cáncer bucal. Revisión sistemática de la literatura

Iriana Echeverría¹, Ambar Aranguren, Patricia Arrieta, Yulliana Terán, Oscar Pabón

Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

RESUMEN

Historial del artículo

Recibo: 21-02-20

Aceptado: 31-08-20

Disponible en línea:

01-10-2020

Palabras clave:

Cáncer bucal,
factores de
riegos,
mecanismos
celulares, estrés
oxidativo

Introducción: El cáncer bucal es uno de los ocho tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial. Este está influenciado por diversos factores de riesgo, los cuales pueden ser, fisiológicos, químicos, físicos o biológicos. Se conoce que la presencia de alguno de estos factores conlleva a una ruptura entre sustancias antioxidantes y oxidantes, provocando gran número de radicales libres, denominado estrés oxidativo. **Objetivo:** Determinar los mecanismos celulares del cáncer bucal más frecuente a través de una revisión sistemática. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda en bases de datos como Medline a través de Pubmed, Bases de datos multidisciplinarias como Elsevier vía Science Direct, Directorio Hinari, tesauros como Biblioteca Virtual de la Salud; editoriales de acceso abierto como SerbiULA, Medigrafic, Hindawi y Buscador académico Google Académico, en los idiomas inglés, español. Usando principalmente los descriptores "Factores de riesgo", "Estrés oxidativo", "Neoplasia de la boca", "Proteína P53 supresora de tumores", y "periodontitis". **Resultados:** La neoplasia comprende alteración secuencial de los oncogenes, las especies reactivas de oxígeno pueden dañar significativamente al ADN genómico. Estos daños ocasionan mutaciones e inactivación de genes supresores de tumores. Estudios previos han demostrado el efecto de ERO sobre los mecanismos moleculares, además de la influencia de factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia. **Conclusiones:** El estrés oxidativo genera daños a nivel celular, lo cual desencadena el cáncer bucal, como consecuencia de varios factores como el consumo de cigarro, tabaco, alcohol, enfermedades inflamatorias de la mucosa bucal o patologías como el VPH.

Autor de correspondencia: Iriana Echeverría. E-mail: iriecheverria13@gmail.com

Most frequent cell mechanisms of oral cancer. A systematic review

ABSTRACT

Introduction: Oral cancer is one of the eight most frequent types of cancer worldwide. This is influenced by various risk factors, which may be physiological, chemical, physical or biological. It is known that the presence of any of these factors leads to a breakdown between antioxidant and oxidant substances, causing a large number of free radicals, called oxidative stress.

Objective: To determine the most frequent oral cancer cell mechanisms through a systematic review. **Materials and methods:** A search was conducted on databases such as Medline through Pubmed, Multidisciplinary databases such as Elsevier via ScienceDirect, Hinari Directory, thesauri as Virtual Health Library; Open access publishers such as SerbiULA, Medigrafic, Hindawi and Google Scholar Academic Search Engine, in English and Spanish. Using mainly the descriptors "*Risk factors*", "*Oxidative stress*", "*Mouth neoplasm*", "*P53 tumor suppressor protein*", and "*periodontitis*".

Results: The neoplasm includes sequential alteration of oncogenes; reactive oxygen species can significantly damage genomic DNA. These damages cause mutations and inactivation of tumor suppressor genes. Previous studies have demonstrated the effect of ROS on molecular mechanisms, in addition to the influence of risk factors for the development of this neoplasm. **Conclusions:** Oxidative stress causes damage at the cellular level, which triggers oral cancer this as a result of several factors such as the consumption of cigarettes, tobacco, alcohol, inflammatory diseases of the oral mucosa or pathologies such as HPV.

Keywords: Oral cancer, risk factors, cellular mechanisms, oxidative stress

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un proceso de crecimiento celular acompañado de una diseminación incontrolada, por lo cual se considera la segunda causa de muerte en el mundo en la actualidad ¹. Dicha patología en la cavidad bucal es una de los ocho más frecuentes a nivel mundial ². A pesar de los avances en los términos de prevención y tratamiento para el cáncer bucal aún se mantiene una baja tasa de sobrevivencia de cinco años luego del diagnóstico ³, debido a las lesiones no controladas o recurrentes y a la falta de marcadores adecuados para una detención temprana ⁴. Desde el punto de vista celular y molecular un tejido canceroso presenta varias características comunes, como es el incremento de la proliferación y autonomía celular, deficiencia en la apoptosis, y, por último, metástasis e invasión. Todos estos fenómenos llevan a la pérdida de la funcionalidad normal del tejido y, finalmente, a insuficiencia orgánica y muerte ⁵.

A los factores de riesgos se les ha relacionado con el desarrollo de las neoplasias, como los factores hereditarios, genéticos y ambientales, como también el tipo de agente carcinógeno, sea químico (metales pesados cadmios, aflotocinas, triclorohetilenos) físicos (radiaciones, ionizaciones, rayos UV), biológicos (VPH) o bien alteraciones fisiológicas como problema de replicación del ADN o reacciones metabólicas. Este tipo de carcinoma puede aparecer en cualquier lugar de la cavidad bucal, aunque hay algunas áreas en las cuales se puede encontrar con mayor frecuencia; la lengua y el piso de la boca, son las áreas más comunes donde se puede localizar y ocurre en un 50% de los casos ⁶. Otros lugares de aparición son el área retromolar, encía, paladar blando, y con menos frecuencia, al paladar duro ⁷.

En gran cantidad de los países, el cáncer bucal es más común en los hombres que en mujeres ⁸. Esta diferencia es atribuida a una mayor exposición de factor de riesgo como el alcohol y el tabaco en los hombres, el uso de enjuague bucal en fumadores, y una mayor exposición a la luz solar, portadores de alguna infección mal tratada como la gingivitis, periodontitis o incluso el uso de prótesis móviles ⁹. Además de los factores antes mencionados, el riesgo de desarrollar esta patología también aumenta con la edad y la mayoría de los casos ocurren en personas mayores de 50 años ¹⁰. Aunque las últimas investigaciones han demostrado que en comparación con el pasado este tipo de cáncer son cada vez más comunes en personas jóvenes sin antecedentes de consumo excesivo de alcohol o uso de tabaco ¹¹.

La relación existente entre factores de riesgo y el desarrollo del cáncer, es que estos conllevan a la producción de estrés oxidativo, que consiste en una ruptura que se establece entre sustancias antioxidantes y oxidantes a beneficios de los radicales libres ¹²⁻¹⁵, definido como desbalance entre la cantidad de reactivos oxidantes como las especies reactivas de oxígeno (ERO), y la habilidad de un sistema biológico para decodificación de estos o para reparar los daños resultantes. Dichas especies son moléculas activas que contienen oxígenos, incluyendo los radicales libres ¹⁶. Estas moléculas contienen un electrón desapareado en la capa de valencia y este es capaz de permanecer independiente ¹⁷. Las ERO son los aniones superóxido, radicales de hidroxilo, y el peróxido de hidrogeno y pueden cambiar el mecanismo de homeóstasis oxido-reducción en los tejidos. Estas especies inician una difusión mitocondrial y juegan un papel tanto en la señalización, crecimiento, diferenciación, la regulación de los genes, protección contra patógenos, la regulación de la apoptosis y la supervivencia celular ^{13,18}.

El análisis de muestras salivales es considerado una alternativa no invasiva comparada con la prueba de suero ¹⁹. El uso de saliva como medio de diagnóstico, representa todas las superficies expuestas y alteraciones que enfrenta este tejido local como la sensibilidad en relación con la contaminación por bacterias y células del sistema inmune ²⁰. La saliva contiene péptidos, aminoácidos, electrolitos, proteínas y hormonas, los cuales pueden considerarse potenciales

biomarcadores salivales, por lo que han mostrado correlación con la patogénesis de cáncer bucal^{21,22}.

El alto índice de cáncer y la baja tasa de supervivencia a nivel de las estadísticas en salud pública hacen necesario el desarrollo de herramientas eficaces para detectar a tiempo esta patología, por lo cual, conocer los mecanismos celulares, y el impacto de los factores de riesgo en el desarrollo de la neoplasia es primordial. Hasta ahora no se han encontrado revisiones sistemáticas en relación con los mecanismos más frecuentes del cáncer bucal producto de los factores de riesgo, aunque existen suficientes estudios que abarcan este tema. Por lo tanto, surge la necesidad de realizar una revisión sistemática que aborde este tema. El objetivo de este estudio es determinar los mecanismos celulares más frecuentes del cáncer bucal producido por factores de riesgo a través de una revisión sistemática de la literatura.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en diversas fuentes de información. Bases de datos como Medline a través de Pubmed, Bases de datos multidisciplinarias como Elsevier vía Science Direct, Directorio Hinari, tesauros como la Biblioteca Virtual de la Salud; editoriales de acceso abierto como SerbiULA, Medigrafic, Hindawi y Buscador académico Google Académico. Por otra parte, se hizo una búsqueda por la biblioteca Cochrane. La búsqueda se llevó a cabo entre los meses de junio del 2019 a febrero del año 2020.

En Medline a través de Pubmed la búsqueda se llevó a cabo con el uso de los MeSH “Risk factors” “*Oxidative stress*”, “*Mouth neoplasms*”, “*Mitochondrial ADN, ATP translocases*”, “*Biomarkers*”, “*Tumor suppressor protein p53*”, “*Vitamins*”, “*Periodontitis*”, “*Papillomavirus infections*”, “*Tobacco use disorder*”, “*Inflammation*”. Y en la biblioteca virtual de la salud, la búsqueda se hizo con el uso de los siguientes DeCS “Estrés oxidativo”, “Neoplasia de la boca”, “Translocasas mitocondriales de ADP y ATP”, “Biomarcadores”, “Proteína p53 supresora de tumor”, “Vitaminas”, “Periodontitis”, “Infecciones por papilomavirus”, “Tabaquismo”, e “Inflamación”.

En cuanto a la búsqueda realizada en Science Direct, Hinari, Medigrafic, Hindawi y Cochrane se utilizaron las palabras claves Alcoholism, cellular mechanisms, oral cancer, TSPO, P53 e Iron. Por otra parte, en Google Académico y SerbiULA se usaron alcoholismo, mecanismos celulares, cáncer bucal, TSPO, P53 y hierro.

Tabla 1. Combinaciones de la búsqueda en las fuentes de información consultadas

Fuentes de información	Combinación de términos	Filtros
PubMed	MeSH: <i>"Risk factors" and "oral cancer"</i> <i>"Oxidative Stress" and "oral cancer"</i> <i>"TSPO" and "oral cancer"</i> <i>"P53" and "oral cancer"</i> <i>"Oxidative stress" and "Periodontitis"</i> <i>"TSPO and mechanisms and Mouth neoplasms"</i> <i>"Mouth neoplasms and Tumor suppressor protein P53"</i> <i>"Vitamins and Oxidative stress"</i>	-Systematic reviews, free full text. - Free full text. - Artículo de revisión y revisión sistemática.
Google académico (scholar google)	Palabras clave: "cáncer bucal" + "p53" "Estrés oxidativo" + "cáncer bucal" "TSPO" + "cáncer bucal" "cáncer bucal" + "p53" "TSPO" + "mecanismos" + "cáncer bucal"	
Medigrafic	Palabras clave : <i>"TSPO" and "Oral cancer"</i> <i>"TSPO" + "mechanisms" + "Oral cancer"</i>	Max 50
Hindawi	Palabras clave <i>"TSPO" and "Oral cancer"</i>	
Science Direct	Palabras clave <i>"Oral cancer" and TSPO"</i> <i>"TSPO + mechanisms +oral cancer"</i>	
Serbiula	Palabras clave <i>"P53"</i>	
Hinari	Palabras clave <i>"Oral cancer" and "TSPO"</i> <i>"P53" and "oral cancer"</i>	
NCBI	Palabras clave <i>"Oral cancer and "TSPO"</i> <i>"P53" and "Oral cancer"</i>	
Biblioteca virtual de la salud	MeSH: <i>"Oxidative Stress" and "oral cancer"</i> <i>"TSPO" and "oral cancer"</i> <i>"P53" and "oral cancer"</i> <i>"Oxidative stress" and "Periodontitis"</i> <i>"TSPO" and "mechanisms" and "Mouth neoplasms"</i> <i>"Mouth neoplasms" and "Tumor suppressor protein P53"</i> <i>"Vitamins" and "Oxidative stress"</i> <i>"Risk factors" and "oral cancer"</i>	

Estrategia de selección

Criterios de inclusión: Se tomaron en cuenta los siguientes tipos de estudio para nuestra investigación, Meta análisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, casos y controles, artículos de investigación, serie de casos, investigaciones en animales, y estudios *in vitro*, que tratan sobre la proteína TSPO en presencia de estrés oxidativo en pacientes con cáncer bucal, enfermedades inflamatorias de la mucosa bucal por el estrés oxidativo (Periodontitis, gingivitis), vitaminas y el estrés oxidativo, mutaciones de la proteína P53 en pacientes con cáncer bucal, variaciones de los niveles de TSPO en pacientes fumadores y no fumadores con cáncer bucal. La búsqueda se limitó a estudios publicados en los últimos 20 años. La investigación se limitó a los idiomas inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión: Se descartaron los estudios científicos en niños.

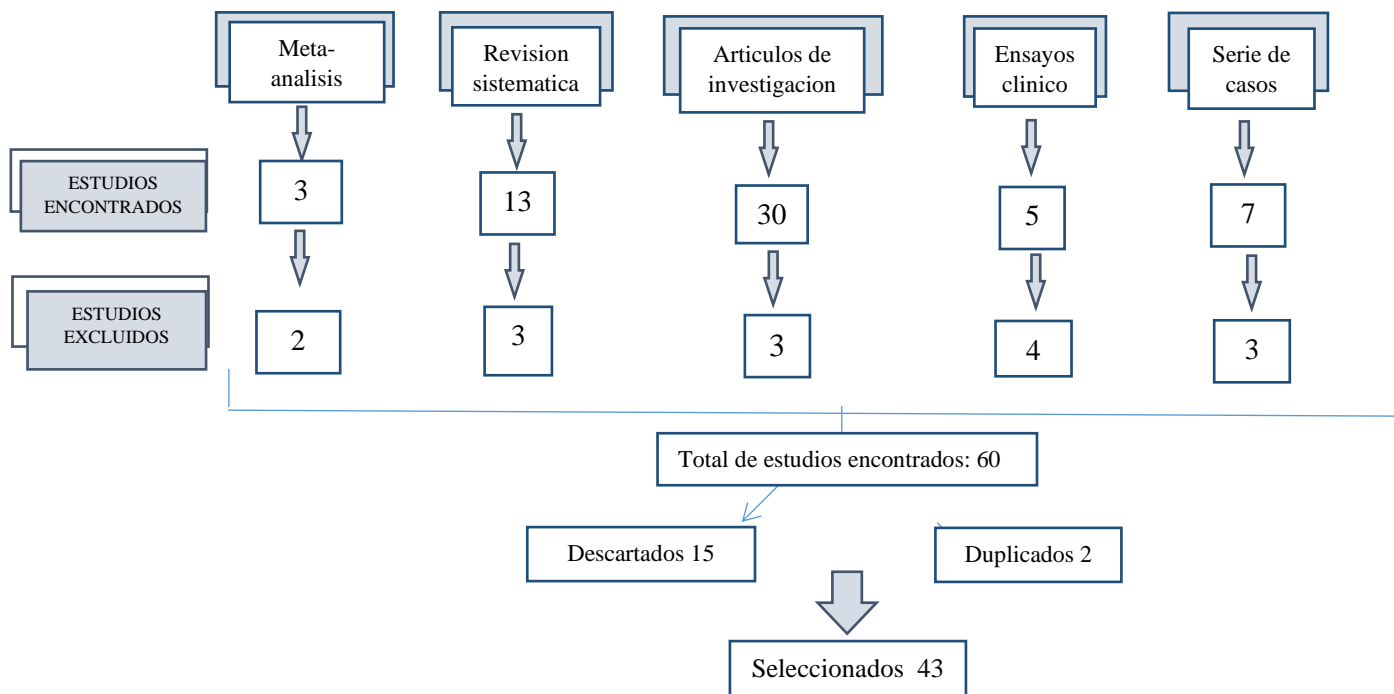
Estrategia de análisis

Los artículos fueron seleccionados primero por sus títulos y posterior se comenzaron a descartar estudios por su contenido, con ayuda de las técnicas de *skimming* y *scaning*, tomando en cuenta principalmente el contenido encontrado en su metodología y resultados, percatándonos de que cumplían los criterios de inclusión previamente establecidos. Por último, los artículos fueron leídos por todos los autores.

RESULTADOS

Descripción de los resultados

Se realizó una búsqueda electrónica en diversas fuentes de información, la cual arrojó un total de 112.036 artículos. De ellos se seleccionaron 88 posiblemente relevantes para esta revisión sistemática. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 51 fueron elegidos, un artículo de metaanálisis, diez revisiones sistemáticas, veinte siete artículos de investigación, un ensayo clínico y cuatro series de casos.

Diagrama 1. Descripción de los estudios arrojados por cada buscador

Mecanismos celulares y su relación con el cáncer bucal

El cáncer bucal, desencadena diversos mecanismos celulares, relacionado con el estrés oxidativo, llevando el mal funcionamiento de proteínas como lo son la TSPO y P53²³. Factores de riesgos asociados con el cáncer bucal, son las inflamaciones en la mucosa oral, el consumo de tabaco, alcohol, y enfermedades como el VPH²⁴. La evolución celular a la neoplasia comprende alteración secuencial de genes supresores de tumores relacionadas con el control del ciclo celular o la apoptosis, cuya alteración trae cambios fisiológicos que son determinantes para el desarrollo de la patología, (src, myc, Ha-ras, también se encuentran proteínas que activan la reparación del DNA si éste se encuentra dañado (genes BRCA1, MLH1, p53, Tspo)²⁵.

El cáncer es un fenómeno de etapas y funciones múltiples, inicio, progresión y promoción, y en todas ellas los radicales libres juega un papel en regulación fisiológica. Al aumentar las concentraciones de radicales libre se rompe la homeostasis celular, provocando cambios fisiológicos, tanto en los pro-oncogenes como en los genes supresores de tumores que se encargan de sensar y reparar el daño en el ADN (p53). Los cambios en los nucleótidos del ADN provocan mutaciones, y éstas activan a los oncogenes, producen la inactivación de genes supresores de tumores y, en consecuencia, el inicio de la neoplasia o del tumor. Los niveles de la proteína p53 son considerados como un biomarcador y factor de riesgo.

Tabla 2. Artículos sobre mecanismos celulares del cáncer

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio observacional prospectivo longitudinal en el tiempo.	Muestra salival de 60 sujetos (30 con periodontitis crónica y 30 sin periodontitis), las muestras se recogieron en tubos de ensayo, en la mañana, al menos 8 horas después de la última comida, se centrifugo y se procedió al análisis. ²⁶	La transversión GC→ TA se relaciona con la presencia de 8-OH-dG en oncogenes como ras y en genes supresores de tumores como p53 tanto en cáncer. la presencia de 8-OH-dG en el DNA es suficiente para propiciar la formación de tumores. ²⁶
Estudio experimental transversal en el tiempo.	48 pacientes con carcinoma de células escamosas de lengua. Se tomó una muestra tumoral, la cual fue analizada para buscar la mutación R249 en el gen p53, con ayuda de la historia médica de cada paciente. ²⁷	Mutación R249 en el gen p53 prevalencia relativamente alta, que deben tenerse en cuenta los factores de Incidencia de cáncer de lengua. ²⁷
Estudio experimental transversal en el tiempo.	40 casos con carcinoma de células escamosas (20 intraoral y 20 extraoral). Se realizó un estudio inmunohistoquímico utilizando los anticuerpos: anti-p53, clon Do-7 y PAb-240. ²⁴	La proteína supresora de tumores, llamada p53 es una de las principales afectadas cuando hay presencia de cáncer, al presentar mutaciones en su estructura, conllevando al mal funcionamiento de esta. ²⁴
Estudio experimental transversal en el tiempo.	Células de personas con carcinoma de células escamosas. Las células fueron cultivadas en un medio RPMI 1640 para posterior ser analizadas. ²⁸	La exposición del NO generado de forma exógena por medio del SNP donador de NO en las líneas celulares OSCC disminuye el crecimiento celular, mejora la apoptosis inducida por NO y aumenta la acumulación de p53. ²⁸
Estudio experimental transversal en el tiempo.	2 líneas de células (SAS Y Ca9-22) de pacientes con cáncer oral. Las células fueron cultivadas en 5% de CO ₂ a 37°C en águilas modificadas. ²⁹	Los efectos cito tóxicos de hacia las células cancerosas orales podría ser atribuible a su actividad inductora de apoptosis, como lo demuestra la aparición de núcleos condensados y fragmentados, fragmentación de ADN y en la célula cancerosa tratada con NCTD. ²⁹
Estudio experimental transversal en el tiempo.	38 pacientes con cáncer bucofaríngeo y 10 pacientes sanos. A los pacientes se les tomaron muestras, las cuales fueron procesadas mediante la técnica DBD-Fish, además se le extrajo ADN para realizar la prueba para VPH. ³⁰	Los diferentes tipos de cáncer bucal muestran una elevada inestabilidad genómica, que se traduce en un mayor daño al DNA, en comparación con células bucales sanas. ³⁰

Mecanismo de las especies reactivas de oxígeno en el proceso neoplásico.

Las especies reactivas de oxígeno causan modificaciones sobre las bases nitrogenadas de los nucleótidos sea en el DNA, o en algunos aminoácidos de ciertas proteínas encargadas del mantenimiento genético, y control del ciclo celular³¹. Con base a los estudios se conoce que el estrés oxidativo es un factor que se relaciona directamente con el cáncer bucal por medio del daño a nivel celular que esta causa.

La etapa de inicio es el resultado tanto de una lesión persistente en ADN como de una remoción deficiente de estas lesiones en el material genético antes de que ocurra la reparación en la fase S del ciclo celular, provocando mutaciones. Las especies altamente reactivas como el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), causan oxidación en el DNA, mientras que el peroxinitrito (ONOO^-) causa tanto oxidación como nitración en las bases nitrogenadas. El ONOO^- se difunde por las membranas.

Tabla 3. Artículos sobre el estrés oxidativo y el cáncer bucal

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio experimental transversal en el tiempo.	30 casos de osteoporosis posmenopáusicas, osteodistrofia renal y fracturas óseas, además de 30 casos de individuos sanos. Se analizó la actividad celular con presencia de especies reactivas de oxígeno. ³²	Las ERO pueden atacar directamente al ADN a nivel de sus bases o del azúcar-fosfato modificando la estructura de las purinas y pirimidinas. ³²
Estudio prospectivo longitudinal en el tiempo.	15 pacientes con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, con estado clínico de III/IV. Además, se estudió un grupo de 15 personas sanas del mismo rango de edad. Los niveles de productos de óxido nítrico se determinaron por medio de colometricos. ³³	El peroxinitrito (ONOO^-) causa tanto oxidación como nitración en las bases nitrogenadas. El ONOO^- difunde con facilidad en las membranas, por lo que resulta más comprensible su efecto sobre las bases nitrogenadas, esto aunado a que es una de las principales especies reactivas generadas en procesos inflamatorios. ³³
Estudio experimental transversal en el tiempo.	Cultivos celulares de pacientes con carcinoma de células escamosas en lengua. Las células se cultivaron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco/F12. ³⁴	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2), en presencia de sulfato de hierro, induce fragmentación de los cromosomas, desde no sólo con el DNA, sino también con las proteínas, los lípidos y el RNA. ³⁴

Activación de las vías de señalización.

En las modificaciones oxidativas del DNA, los radicales libres toman mayor relevancia, como moduladores de la activación de los tumores, la cual consiste en la activación de las vías de señalización que controlan la proliferación, ciclo celular, apoptosis o la síntesis de proteínas de protección, como las proteínas antioxidantes ³⁵.

Los agentes promotores de tumores regulan la activación de las vías de señalización, entre ellos están las especies reactivas de oxígeno, así como los productos de la lipoperoxidación, como el malondialdehído (MDA) o el 4-hidroxinonenal (4HNE), entre otros metabolitos son lo más comunes.

Tabla 4. Artículos sobre las vías de señalización del cáncer

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio experimental transversal en el tiempo.	65 sujetos (15 sanos, 25 con periodontitis crónica y 25 con GAgP). Se tomó muestra de placa, índice gingival, profundidad de bolsillo, nivel de inserción clínica y muestras de GCF. ³⁶	Los productos de lipoperoxidación los (MDA) o el 4-hidroxinonenal (4HNE) intervienen como promotores al activar las vías de señalización de señalización que controlan la proliferación celular. ³⁶
Estudio analítico observacional.	Se utilizaron 3 tipos de células derivadas de carcinoma escamosa de lengua humana. Las células se cultivaron en una cámara humidificada con una mezcla de aire al 5% de CO ₂ - 95% a 37°C. ³⁷	La apoptosis de las células de carcinoma de células escamosas orales inducidas por cantaridina a través de las mitocondrias reguladas por JNK y las vías de señalización relacionadas con el estrés del retículo endoplásmico. ³⁷

Factores de riesgo.

El cáncer es una enfermedad multifactorial causada por alteraciones en los genes mediante una amplia gama de mecanismos que involucran también factores no genéticos ^{38,39}. Con base a los estudios, se conoce que el consumo de ciertos factores como el alcohol, tabaco y la presencia de lesiones pre malignas tiene gran influencia en el desarrollo del carcinoma bucal.

Existe una fuerte relación entre fumadores, consumidores de alcohol y masticadores de betel quid en relación con el desarrollo del cáncer bucal. Los malos hábitos higiénicos y alimenticios frente a los factores de riesgo expuestos dan una mayor probabilidad de padecer lesiones preneoplásicas que desencadenan las neoplasias bucales.

Rev Venez Invest Odont IADR. 2020;8(3 Especial): 56-85.

Tabla 5. Artículos sobre los factores de riesgo involucrados en el desarrollo del cáncer

Echeverria I et al. Mecanismos celulares más frecuentes del cáncer bucal. Revisión sistemática de la literatura. Rev Venez Invest Odont IADR. 2020;8(3 Especial): 56-85.

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio observacional retrospectivo en el tiempo.	Los datos se extrajeron mediante el análisis de los registros médicos de 204 pacientes con SCC oral que eran pacientes en el Hospital Haroldo Juaçaba (Instituto del Cáncer de Ceará) entre 2000 y 2014 (15 años de seguimiento). se analizaron datos sociodemográficos como edad, sexo, raza, educación, estado civil, tabaquismo y método de ingreso hospitalario. Los datos clínicos disponibles también se recopilaron de los registros médicos. ⁴⁰	Fumar es un importante impulsor del estadio tumoral superior que está asociado con peor supervivencia en pacientes con SCC oral. ⁴⁰
Estudio prospectivo descriptivo longitudinal en el tiempo.	123 pacientes portadores de entidades premalignas y malignas de la mucosa bucal. Se realizó un estudio social, seguimiento y entrevista de los pacientes para determinar los factores de riesgo que pueden incidir en sus lesiones malignas y pre malignas de la cavidad oral. ⁴¹	Las lesiones premalignas y malignas del complejo bucal son más frecuentes en el sexo masculino y después de la sexta década de vida. Los labios, comisuras y tercio anterior del carrillo son subsitios anatómicos de elevada presencia de los estados pre neoplásicos y neoplásicos en la mucosa bucal. ⁴¹
Estudio observacional prospectivo longitudinal en el tiempo.	Se realizó un análisis de los casos de cáncer bucal, presentados en estados unidos en los últimos años. ⁴²	El cáncer bucal se ha asociado al consumo de tabaco, marihuana Betel quid y alcohol, en estudios controlados aumenta de 3 a 9% el riesgo. VPH-16 y VPH-18. Factores dietéticos (baja en consumo de frutas y verduras). ⁴²
Estudio longitudinal retrospectivo longitudinal en el tiempo.	Un total de 260 pacientes varones diagnosticados con cáncer oral y faríngeo y 68 pacientes varones diagnosticados con OPMD. todos los sujetos acordaron responder un cuestionario administrado por entrevistadores capacitados y proporcionar muestras de sangre para el análisis experimental, además una recolección de tejido canceroso oral y tejido oral adyacente no canceroso (un margen seguro) de pacientes con cáncer durante la resección quirúrgica necesaria. Se recogieron tejidos cancerosos orales y tejidos adyacentes no cancerosos sin radioterapia ni quimioterapia. ⁴³	Las variantes MAO-B) y MAO-A SNP asociados a ROS, juegan un papel importante en la aparición o mecanismo de desarrollo de oral entre BQ masticadores. ⁴³
Estudio observacional longitudinal en el tiempo.	179 pacientes diagnosticados con cáncer oral. Los siguientes datos se registraron en el cuestionario médico administrado a todos los sujetos: edad, presión arterial, hábitos de masticación de la nuez de areca (incluidos los usuarios actuales,	Pacientes con cáncer oral con antecedentes de Betel quid puede presentar niveles más altos de estrés oxidativo e inflamación, incluso después de dejar de fumar. Dieta rica en antioxidantes ayuda a reducir el estrés oxidativo. ⁴⁴

	<p>aquellos con antecedentes de masticación de la nuez de areca (definida como dejar de masticar la nuez de areca \geq 6 meses antes), y no usuarios), hábitos de fumar y beber, y frecuencia de ejercicio. Se midieron el peso corporal, la altura y las circunferencias de cintura y cadera. Se compararon los registros entre dos grupos: Anteriores Masticadores y no Masticadores.⁴⁴</p>	
<p>Estudio observacional longitudinal retrospectivo.</p>	<p>Se reclutaron 62 pacientes con OSCC temprano. Se trataron y se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes clasificados en consumidores de tabaco o no consumidores, y su aumento tumoral.⁴⁵</p>	<p>En general, la sobreexpresión de p53 fue un factor de riesgo independiente para carcinoma de células escamosas oral temprano (OSCC).⁴⁵</p>
<p>Estudio observacional de series de casos retrospectivo longitudinal.</p>	<p>Se estudió una serie de casos presentados en los Estados Unidos de personas con carcinoma en la cavidad bucal, los cuales tuvieron consumo de factores de riesgo como tabaco y alcohol.⁴⁶</p>	<p>El consumo crónico de alcohol causa atrofia en los tejidos en la mucosa oral, que aumentaría la susceptibilidad a los carcinógenos químicos. La flora bacteriana aumenta la concentración de acetaldehído en la saliva, lo que explicaría también que la mala higiene bucal representa un factor de riesgo. Los enjuagues bucales tienen efectos desprendimiento epitelial, queratosis, ulceración de la mucosa, gingivitis, petequias y dolor oral.⁴⁶</p>
<p>Estudio observacional analítico longitudinal en el tiempo.</p>	<p>Se usó un protocolo estandarizado de recopilación de datos para recopilar datos. Se buscó en las bases de datos bibliográficas Ovid MEDLINE, EMBASE y Web of Science y fue buscado independientemente dos revisiones (SC y MN).⁴⁷</p>	<p>La ingesta dietética de cítricos juega un papel protector importante en la prevención del cáncer oral. Aunque los estudios seleccionados tuvieron información recopilada sobre factores considerados posibles factores de confusión, como datos demográficos característicos, tabaquismo, alcohol.⁴⁷</p>

Inflamación por sustancias reactivas de oxígeno y carcinogénesis.

La pérdida del balance entre oxidante y antioxidante genera el aumento de las EROS, las enzimas antioxidantes no son capaces de degradarlas, generando oxidación en el ADN, proteínas, y lípidos. La respuesta inmunológica para eliminar el agente agresor genera la explosión oxidativa. La enfermedad periodontal y otras enfermedades inflamatorias se han relacionado a la placa dentobacteriana y a malos hábitos higiénicos mediado por el estrés oxidativo⁴⁸.

Se ha confirmado que la periodontitis (enfermedad inflamatoria), está asociada con una hiperactividad de los neutrófilos, que se supone que son la fuente predominante de ROS, debido

a la explosión oxidativa respuesta inmunológica. Los productos de oxidación a las macromoléculas pueden usarse como biomarcadores del estrés oxidativo para conocer el estadio de la patología.

Tabla 6. Artículos sobre la relación entre inflamación de la mucosa oral y el cáncer

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio experimental transversal en el tiempo.	Se utilizaron cepas bacterianas. Las cepas se cultivaron en infusión (BHI) medio a 37°C en una atmósfera de CO ₂ al 5%. ⁴⁹	El proceso de Felton ocurre por la unión del peróxido de hidrogeno H ₂ O ₂ con hierro (que puede ser el proveniente de la dieta), al reaccionar ambos forman el OH- el radical más perjudicial de la oxidación de macromoléculas. La proteína Dpr secuestra el hierro y evita la formación de OH-. S. mutans mantiene la vía de transporte de Fe ⁺² . ⁴⁹
Estudio experimental de casos control, longitudinal en el tiempo.	22 sujetos con periodontitis apical crónica, 26 con postratamiento o periodontitis apical crónica secundaria, 8 con abscesos periapical agudo, 13 con pulpitis irreversible y 17 controles sanos. Se recogieron muestras de saliva en reposo antes del tratamiento clínico. Las muestras de pulpa (restos de pulpa, tejido dental y / o material de relleno de raíz anterior) se recogieron en condiciones estrictamente asépticas utilizando el archivo Hedstrom. Las muestras se congelaron a -80 ° C hasta el análisis. ⁵⁰	OxS es un importante patogénico mecanismo en varias patologías endodónticas, como AP primaria y secundaria, absceso periapical y pulpitis. La inflamación siempre se asocia con generación de ROS a nivel celular. Los niveles más altos de MPO y 8-EPI en nuestro estudio se detectaron en el caso de pCAP y pulpitis, valores más bajos en pacientes con SCAP y abscesos. ⁵⁰
Estudio observacional analítico.	Se realizó una búsqueda electrónica para la investigación. Se trabajó con estudios sobre la genotoxicidad de las resinas compuestas. Artículos de Pubmed, OvidSP, ebsCoHosti, Sciverse u springer link. ⁵¹	Los monómeros dentales causan la inhibición de los niveles de glutatión (GSH), el cual funciona como antioxidante natural protegiendo la célula de los daños causado por especies reactivas de oxígeno (ROS) efecto a largo plazo. ⁵¹
Estudio experimental de casos control, longitudinal en el tiempo.	55pacientes sanos y 55pacientes con periodontitis crónica, con rango de edad de 30 a 50años. Se recogió saliva entera no estimulada por la mañana y muestra de sangre a cada participante. ⁵²	El estrés oxidativo y los antioxidantes juegan un papel importante en la homeostasis. El estrés oxidativo agrava la destrucción del tejido periodontal. ⁵²
Estudio experimental de casos controles.	1277 pacientes con diagnósticos de periodontitis, gingivitis, consumidores de tabaco y presencia de diabetes. Se analizó los resultados arrojados por cada participante. ⁵³	La periodontitis es implicada con la placa micro bacteriana dental y el huésped responsable de la respuesta inmune inflamatoria, los cuales son responsables del reclutamiento y activación de los neutrófilos implicados en la explosión oxidativa. Es poco conocido de los mecanismos de la destrucción del tejido periodontal y los niveles en sangre del

		estrés oxidativo. Sin embargo la dinámica de los cambios de los niveles. ⁵³
--	--	--

VPH y su relación con el cáncer bucal.

Datos epidemiológicos y de laboratorio sugieren que la infección por virus papiloma humano (VPH) de la orofaringe puede predisponer a la génesis tumoral ⁵⁴. Diversos autores han sugerido que estos virus pueden comportarse como un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer y, considerando además que la infección por VPH es causada principalmente por contacto sexual, no sería difícil que llegara a la cavidad bucal a través de sexo oral.

La pérdida de la función de la proteína p53 mediante la mutación del VPH, debido a su capacidad para sustituir el VPH-16 in vitro a VPH 17 (alto riesgo), son factores relacionados con el desarrollo de la neoplasia. Los cambios en las conductas sexuales en un periodo relativamente corto de 20 años tal vez surgen de cambios coincidentes con el uso de tabaco y alcohol.

Tabla 7. Artículos sobre la implicación del VPH sobre el desarrollo de cáncer.

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio observacional analítico longitudinal en el tiempo.	Se realizó una búsqueda electrónica. Los artículos se extrajeron de PubMed, Medline, Cochrane y Science Direct. ⁵⁵	39.27% de las muestras de casos fueron positivas para el ADN del VPH. Prevalencia de VPH en todos los estudios fueron mayores entre el cáncer oral y orofaríngeo muestras que en controles. ⁵⁵
Estudio experimental de casos y controles.	210 casos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y 245 casos control. Se genotiparon los pacientes y se llevó una medición para la interacción biológica entre 2 factores de riesgo por la proporción atribuible. ⁵⁶	Un alto consumo de frutas y verduras disminuye los efectos del tabaco y alcohol y podría prevenir el desarrollo de alrededor de una cuarta parte de los casos de SCCHN. La falta de interacción entre los polimorfismos estudiados y las exposiciones ambientales sugiere que el consumo crónico de tabaco y alcohol abruma las defensas enzimáticas, independientemente del genotipo. ⁵⁶
Estudio experimental, longitudinal en el tiempo de una serie de casos.	118 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Se determinó el VPH con PCR, se analizó la etapa, hábitos sexuales, alcoholismo y tabaquismo. ⁵⁷	(55%) pacientes con carcinoma de orofaringe, hubo positividad al VPH. Fue el grupo con mayor frecuencia de infección viral de toda la serie. ⁵⁷
Estudio experimental de una serie de casos.	30 biopsias de tumores de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. Estas biopsias, fueron cortadas en dos secciones, una de ellas fue congelada para análisis por biología molecular (detección y tipificación del VPH y la otra sección fue embebida en parafina para el	VPH y/o p53, los resultados obtenidos sugieren que la presencia del virus pudiera relacionarse con el desarrollo o la progresión de la malignidad, considerando que fue hallado principalmente en estadios avanzados, coincidiendo, además, con la mayor expresión de p53. El grupo mayor incidencia en grupo con hábito de fumar y/o consumo de

	diagnóstico histopatológico y la evaluación inmunohistoquímica. ⁵⁸	alcohol. P53 altamente mutado. ⁵⁸
Estudio observacional analítico.	Se realizó una búsqueda electrónica en Pubmed, Elsevier y clinical Key. Se buscó artículos relacionados con Pacientes infectados con VPH y que desarrollaron CB. ⁵⁹	La integración viral en el genoma celular de la mucosa bucal hace susceptible genéticamente al ser humano a desarrollar tumores malignos, aparte los factores de riesgo epigénéticos incremental el mismo. ⁵⁹
Estudio experimental longitudinal en el tiempo de una serie de casos.	271 casos de cáncer orofaríngeo entre 1984-2004. Se determinó el estado de VPH mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa y genotipado. ¹¹	El rápido crecimiento de las neoplasias ha coincidido con los cambios en las conductas sexuales, tabaquismo y alcohol. ¹¹
Estudio experimental transversal en el tiempo de casos y controles.	149 pare de tumores de pacientes positivos para VPH y 335 negativos para VPH. Para identificar alteraciones genéticas secundarias y contributivas en estos cánceres, utilizamos métodos genómicos integrales. ⁶⁰	VPH positivo y carcinoma fue designado por la expresión de los oncogenes E6*1 isoforma de más alta consistencia que E6 en estudios de cáncer cervical. TP53 y RB1 supresores de tumores son el objetivo principal los oncogenes. ⁶⁰
Estudio experimental longitudinal en el tiempo de una serie de casos.	5.840 pacientes. Los participantes proporcionaron muestra salival para el análisis de esta. ⁶¹	VPH 16, el tipo más comúnmente asociado con este cáncer. ⁶¹
Estudio observacional analítico.	Se realizó una búsqueda electrónica. Los estudios se identificaron utilizando bases de datos electrónicas que incluyen MEDLINE, PubMed, EMBASE. ⁶²	La infección por VPH es una posible causa de la incidencia de carcinoma bucal de células epiteliales, positivas para VPH. ⁶²
Estudio observacional analítico.	Se realizó una búsqueda electrónica en Medline y ISI Web of Knowledge y arrojó 734 publicaciones, de las cuales 21 se incluyeron en esta revisión. ⁶³	papel causal del VPH, principalmente tipo 16, en un subgrupo de cabeza y cánceres de cuello. ⁶³
Estudio experimental de una serie de casos.	64 muestras citológicas de pacientes con cáncer en la cavidad bucal. La muestra se recogió con un cepillo y se frotaron la boca, el maxilar, la mandíbula, la lengua y mucosa. ⁶⁴	VPH 16 es el de mayor riesgo de los OSCC positivos para el VPH. ⁶⁴

Antioxidantes y cáncer bucal

Los antioxidantes N-acetilcisteína y la combinación de vitamina C y E impidieron por completo la desregulación de Bcl-2 y Bax por lipopolisacárido. GSH, N-Acetil cisteína, antioxidantes fenólicos, inhiben el inicio, promoción y propagación de los tumores. El mecanismo no está del todo establecido aún. Se ha sugerido una interacción con los agentes iniciadores o promotores

del cáncer, metabolitos activados, vías de regulación del progreso, proliferación y división celular⁶⁵.

Una adecuada ingesta de antioxidantes como vitamina C, D y E contribuyen a mantener un equilibrio en las reacciones de redox; por lo tanto, al presentarse un desequilibrio aumento o disminución en la ingesta, desencadena el comienzo del estrés oxidativo, por parte de los electrones desapareados siendo esta la principal causa de daño tisular y consigo a ello el desarrollo de cáncer.

Tabla 8. Artículos sobre la relación entre antioxidantes y el desarrollo del cáncer bucal

Tipo de estudio	Materiales y métodos	Resultados
Estudio experimental transversal en el tiempo.	Se obtuvieron células de carcinoma epidermoide de piel humana (A-431), adenocarcinoma de glándula mamaria humana (MCF7) y adenocarcinoma colorrectal de colon humano (HT29). Todas las células se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Nissui Pharmaceuticals Co., Ltd., Tokio, Japón) suplementado con suero bovino fetal al 10%, penicilina 100 U / ml, estreptomycin 100 mg / ml y anfotericina 0,25 mg / ml. B a 37 ° C en una atmósfera humidificada con 5% de CO ₂ . ⁶⁶	Altos niveles de vitamina c induce a la citotoxicidad de las células, induce sustancias prooxidantes y matan células cancerígenas. La vitamina C inhibió el metabolismo energético a través del agotamiento de NAD, lo que induce la muerte de células cancerosas. ⁶⁶
Estudio observacional analítico, longitudinal en el tiempo.	Se realizaron búsquedas en The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS, Science Citation Index Expanded y Conference Proceedings Citation Index - Science. Se incluyeron 78 ensayos aleatorios con 296.707 participantes. A todos los antioxidantes se le administraron por vía oral, ya sea solos o en combinación con vitaminas, minerales u otras intervenciones. En general, los suplementos antioxidantes no tuvieron un efecto significativo. ⁶⁷	La vitamina A, E y β-caroteno, han demostrado tener efectos prooxidantes a dosis más altas o bajo ciertas condiciones. ⁶⁷
Estudio experimental transversal en el tiempo.	Las líneas celulares de cáncer de mama humano MDA-MB 231, MDA-MB 468 y MCF-7, y la línea celular de cáncer de pulmón humano A549. Se sembraron células cancerosas a una densidad de 1 x 10 ⁴ células / pocillo en una placa de 96 pocillos y se cultivaron en medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10%, penicilina	Los cambios en el estado redox, causado por los antioxidantes como VC inhibe NrF2 mediado por la expresión del gen, podría ser una estrategia para inducir el estrés oxidativo. ⁶⁵

Rev Venez Invest Odont IADR. 2020;8(3 Especial): 56-85.

	100 U / ml y estreptomina 100 µg / ml a 37 ° C. en una atmósfera humidificada con 5% de CO ₂ . Las células en los pasos 3-5 se utilizaron en experimentos posteriores después de alcanzar el 70% de confluencia. ⁶⁵	
Estudio experimental de casos y controles.	Se realizó un estudio en 100 pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico. Durante el internamiento, los pacientes del grupo de casos recibieron tratamiento parenteral con vitamina C. ⁶⁸	La evolución de la respuesta inflamatoria a nivel celular es causada por los radicales libres. Su mecanismo de acción es la atenuación de los efectos dañinos en células endoteliales. Se acumula en los leucocitos polimorfonucleares, donde participa en la regulación de la apoptosis de los neutrófilos. La vitamina C disminuye la mortalidad y la morbilidad. ⁶⁸
Estudio experimental de casos controles.	110 pacientes con lesiones neoplásicas orales (23 lesiones premalignas orales (15 diagnosticadas como "leucoplasia sin displasia"; 8 diagnosticadas como "leucoplasia con displasia leve") y 87 casos de carcinoma invasivo de células escamosas orales fueron incluidos en este estudio y sirvieron como "casos". Se reclutaron 95 individuos normales sanos, de edad y sexo no relacionados con los pacientes para servir como "controles". Las muestras de biopsia por punción se sometieron a evaluación histopatológica y VDR. Se recogieron cinco mililitros de muestra de sangre mediante punción venosa periférica de cada caso y control para la estimación del nivel de vitamina D en suero. ⁶⁹	El receptor de la vitamina D disminuye en lesiones premalignas y la neoplasia bucal. La vitamina D tiene el rol de reducir la toxicidad en la neoplasia. ⁶⁹
Estudio experimental de casos controles.	85 pacientes con cáncer primario confirmado histopatológicamente de la cavidad oral. Se realizó una entrevista a los pacientes y luego se obtuvieron muestras de sangre venosa en ayunas de una vena antecubital. Se tomó una muestra de 0,5 ml de sangre completa para el ensayo GSH y el resto se centrifugó para separar el plasma, los eritrocitos y la capa leucocitaria. ⁷⁰	El aumento de los niveles de glutatión en sangre se asoció con una disminución del riesgo de cáncer oral. Un estudio encontró una asociación entre el aumento de la ingesta dietética de GSH de frutas y verduras y la disminución del riesgo de cáncer oral (OR = 0,5) 65. Como el antioxidante más abundante en casi todas las células y tejidos. ⁷⁰

Biomarcadores del cáncer bucal

Echeverría I et al. Mecanismos celulares más frecuentes del cáncer bucal. Revisión sistemática de la literatura. Rev Venez Invest Odont IADR. 2020;8(3 Especial): 56-85.

Más de 100 biomarcadores han sido descritos en la literatura para la detección de enfermedades bucales de origen neoplásico. Los biomarcadores son entonces un medio de diagnóstico eficiente para el cáncer bucal, entre los más importantes se encuentran la proteína P53, actúa como un sensor al haber ya daño a nivel del ADN, 8-OHdG, Malonildialdehído (MDA) ⁷¹.

Los biomarcadores son sustancias con gran importancia para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, muchos de los cuales son alteraciones de los genes supresores de tumores, metabolitos de la peroxidación de las macromoléculas. El uso de los biomarcadores tiene un mayor impacto ya que esto ayudaría al diagnóstico precoz y tratamiento eficaz de varias patologías, como el cáncer; tomando en cuenta esto la búsqueda de cuáles son los biomarcadores exactos del estrés oxidativo se ha visto de gran interés.

Tabla 9. Artículos sobre los biomarcadores del cáncer bucal.

Tipo de estudio	Materiales y métodos.	Resultados
Estudio observacional analítico.	Se realizó una búsqueda electrónica. Las bases de datos que se utilizaron para la búsqueda de información fueron: Medline, Elsevier, Lilacs, Scielo, Biblioteca Cochrane y Dialnet. ⁷¹	Los biomarcadores salivales son una gran herramienta para el diagnóstico del cáncer bucal, entre lo más efectivos se encuentran presentes: IL-6 cuando está por encima de 2 pg/ml y la IL-8 mayor a 12 pg/ml reflejan el potencial de malignidad de dicha patología. CD44 y Telomerasas proliferan a gran velocidad, sin embargo no se ha llegado a ningún consenso de cuál es el mejor biomarcador efectivo debido a la gran diversidad de proteínas presentes en el organismo. ⁷¹
Estudio observacional analítico.	Se realizó una búsqueda electrónica. Para el análisis de la información se emplearon las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science como fuentes principales para obtener los artículos relacionados con los biomarcadores y el estrés oxidativo hasta julio de 2015. ⁷²	Debido a la complejidad de las enfermedades asociadas al estrés oxidativo, es poco probable que un solo biomarcador del estrés oxidativo sustituya los resultados de un diagnóstico clínico. Por esta razón, el desarrollo de un grupo de biomarcadores es esencial para un diagnóstico o control de progresión más acertado de la enfermedad. ⁷²

DISCUSION

El cáncer es una enfermedad producida por alteraciones genéticas múltiples en tres clases de genes: los oncogenes, los supresores tumorales y los de reparación del ADN. Estos cambios pueden ser genéticos o epigenéticos, causados por factores endógenos o exógenos, llamados factores de riesgo, aunque estos no siempre son de causa y efecto debido a la interacción entre genes y factores ambientales, lo cual dificulta el estudio preciso por lo que es necesario la investigación, tomando en cuenta la influencia de dichos factores. El conocimiento de estos

aspectos podría tener un favorable impacto en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. La presente investigación tuvo como objetivo determinar los mecanismos celulares más frecuentes del cáncer bucal producidos por factores de riesgo.

En contraste con el estudio realizado por Silva, J y cols ²⁴, además del elaborado por Veitia, D ⁶⁵ y colaboradores, arrojaron que la proteína P53 se ve alterada y mutada en los tejidos cancerosos, lo cual afirma que existe una alteración de ciertos mecanismos celulares en el desarrollo del cáncer. El estudio llevado a cabo por Gonzales, A y compañía ⁷¹, se expone la efectividad del uso de biomarcadores salivales como la P53 para el diagnóstico del cáncer al estar estrechamente relacionada con los mecanismos desencadenados en esta patología, lo cual es afirmado con el estudio de Cheng, Z. y colaboradores ²¹.

Además, se evidencio que diversos factores de riesgos pueden generar el estrés oxidativo y consigo el desarrollo de cáncer, estudios como el realizado por Gómez, M y cols ⁴¹, donde se demuestra que hábitos como fumar y consumo de alcohol pueden desencadenar un carcinoma oral.

Las enfermedades inflamatorias de la mucosa oral, de igual forma se evidencia que es un factor de riesgo para el cáncer, así mismo se demostró en investigaciones como la de Vengerfeldt, V ⁵⁰ y colaboradores, adicional al estudio de Bosca, A. y cols ³⁸. Adicional a esto, varias investigaciones han encontrado una relación estrecha entre el virus de papiloma humano y la producción de células cancerígenas, como lo fue demostrado en el estudio Gallegos, J ⁵⁷, en el cual el estudio de 118 pacientes arrojó que la mayoría tuvieron determinación positiva para algún tipo de VPH; Gillison, M y colaboradores ⁶⁰ en su estudio obtuvieron resultados respecto a la presencia de VPH en los pacientes oncológicos estudiados.

Otro factor de riesgo asociado con el cáncer es la hipovitaminosis y la hipovitaminosis, de la vitamina C, E o β -carotenos, conllevando a la alteración celular, esto se ha observado en estudios como el realizado por Uetaki y colaboradores ⁶⁶, además del llevado a cabo por Bjelakovic ⁶⁷ por tener efectos prooxidantes a dosis más altas o bajo ciertas condiciones.

Para las ciencias de la salud, la comprensión de los mecanismos de la genética molecular de esta enfermedad podría tener un impacto sobre su diagnóstico, tratamiento y pronóstico es primordial, el cual debe ser objetivo de las futuras investigaciones, para lograr implementar una herramienta eficaz y así detectar el cáncer en estadios tempranos. A pesar del progreso realizado en las últimas décadas sobre el conocimiento del cáncer bucal, la supervivencia no es muy elevada. Los biomarcadores salivales son una herramienta eficaz debido al método de recolección es factible, además de que es un fluido a tiempo real al ser liberadas por glándulas exocrinas. Existe una gran variedad de biomarcadores salivales, sin embargo, no se ha llegado a un consenso de cuál

sería el mejor biomarcador para la detención del cáncer bucal debido a la enorme variedad de proteínas existentes.

CONCLUSIONES

- Se comprobó que la TSPO y P53 son los mecanismos más frecuentes del cáncer producido por factores de riesgo.
- Se puede afirmar que proteínas como la TSPO y la P53 son biomarcadores del cáncer bucal, ya que estas al sufrir alteraciones indican la presencia de dicha patología. La proteína P53 cumple una función importante en la proliferación y muerte celular, por lo que se asegura que mutaciones en el gen P53 (gen supresor de tumores) podrían causar la formación de células anormales (cancerígenas).
- El inicio del proceso neoplásico está dado por la alteración secuencial de los protooncogenes o genes supresores de tumores a oncogenes la mayor parte de ellos codifican para proteínas que están relacionadas con el control del ciclo celular o la apoptosis, su alteración o su expresión excesiva trae como consecuencia desórdenes en estos niveles fisiológicos.
- Se comprobó que el estrés oxidativo está estrechamente relacionado con el cáncer bucal, ya que el desequilibrio de las especies reactivas de oxígeno causa daños a células y tejidos, y pueden generar daños permanentes al DNA implicados en la carcinogénesis. El estrés oxidativo puede llegar a convertir tejidos sanos al carcinoma.
- Existen factores de riesgo que aumenta la probabilidad de aparición del cáncer, por ejemplo, inflamaciones crónicas presentes en tejido potencialmente maligno. También se considera un factor a considerar el consumo de alcohol y tabaco aumenta en gran cantidad la probabilidad de desarrollar cáncer bucal.
- Se ha confirmado que la inflamación periodontal genera hiperactividad de los neutrófilos en la sangre periférica, los cuales son la principal fuente de EROS.

RECOMENDACIONES

- Resulta importante, como profesionales odontólogos tener el conocimiento de estos procesos celulares por estrés oxidativo que desencadena el cáncer y que conjuntamente con la relación con otros profesionales de la salud tales como nutricionistas, médicos, investigadores, puedan abordar de manera efectiva la patología del paciente
- Se sugiere continuar investigando los factores de riesgos y causas que inducen al desequilibrio de las especies reactivas de oxígeno, y por lo tanto al cáncer bucal.
- Para el área de la salud se aconseja estudiar si el virus del papiloma humano puede conducir a la producción de cáncer bucal.
- En cuanto a la sociedad, es necesario de campañas educativas continuas a nivel mundial, donde se les haga llegar este tema de gran importancia a cada individuo, y de esta manera la

toma de conciencia por parte de la población sobre las implicaciones de cada factor de riesgo y signos tempranos de esta patología.

- Cada individuo debe ser orientado de la gran importancia de la revisión odontológica cada cierto tiempo, para que de esta manera se pueda detectar a tiempo cualquier irregularidad en cavidad bucal.

REFERENCIAS

1. Vega Menchaca N, Coral Apodaca M, Estrada Esquivel B, Nevárez Rascón A. Enfermedades orales secundarias a quimio y radioterapia en pacientes con cáncer en cabeza y cuello. *Oral*. 2018;19(61):1644-1651. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85595>.
2. Quintanilla C, Toledo Reyes L, Hernández Abreu N, Pérez Álvarez R, González B, Hernández Pérez M. Programa educativo para la prevención del cáncer bucal desde la adolescencia. *EDUMECENTRO*. 2019; 11(1):87-104. Disponible: from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742019000100087&lng=es&nrm=iso.
3. Fernández Alejandra et al. Epidemiological characterization of oral cancer. Literature review. *Journal of Oral Research*. 2015;4(2):137-145 ISSN 0719-2479. Available at: <http://www.joralres.com/index.php/JOR/article/view/joralres.2015.027>. Date accessed: 28 Aug. 2020. Doi: <https://doi.org/10.17126/joralres.2015.027>.
4. Taghavi N, Yazdi I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical; histologic, genetic and molecular concepts. *Arch Iran Med*. 2015; 18(5): 314 – 319. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959914>.
5. Gómez L. Especies reactivas de oxígeno y cáncer. Metropolitan Autonomous University 2008;1:347-357. Available from: https://www.researchgate.net/publication/2722911_Especies_Reactivas_de_Oxigeno_Y_Cancer.
6. Van Zyl AW, Bunn BK. Clinical features of oral cancer: clinical review. *South African Dental Journal*. 2012.67(10): 566-569. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23957097>.
7. Wall I, Bree RD, Brakenhoff R, Coebergh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 May 1;16(3):300-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441877>.

8. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing Epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head & Neck*. 2017; 39(2):297-304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27696557>.
9. Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(2):97-109. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882534>.
10. Ernani V, Saba NF. Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Oncology* 2015;89:187-195. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088938>.
11. Chaturvedi A, Engels E, Ruth M, Pfeiffer, Hernandez B, Weihong X, Esther Kim, Bo Jiang, Marc T. Goodman, Sibug-Saber M, Wendy Cozen, Lihua Liu, Charles F. Lynch, Nicolas Wentzensen, Richard C. Jordan, Sean Altekruse, William F. Anderson, Philip S. Rosenberg, and Maura L. Gillison. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 2019;29(32):4294–4301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221528/>.
12. Kesarwala AH, Krishna MC, Mitchell JB. Oxidative stress in oral diseases. *Enfermedades orales*. 2015;22(1):9-18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442080/>.
13. Wang J, Schipperb HM, Velly AM, Mohit S, Gornitsky M. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015; 85:95-104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889823>.
14. Marchetti E, Monaco A, Procaccini L, Mummolo S, Gatto RI. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr Metab*. 2012; 9-88 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499456/>.
15. Tóthová L, kamodyová N, Cervenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5(73) Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2015.00073/full>.
16. Avezov K, Reznick AZ, Aizenbud D. Oxidative stress in the oral cavity: sources and pathological outcomes. *Respir Physiol Neurobiol. Respiratory Physiology & Neurobiology* 2015; 209:91-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461624>.

17. Choudhari SK, Chaudhary M, Gadbail AR, Sharma A, Tekade S. Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. *Oral oncologia*. 2014; 50(1):10-18 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126222>.
18. Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu Rev Plant Biol*. 2004; 55: 373-399. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377225>.
19. Katakura A Yamamoto N, Sakuma T, Sugahara K, Onda T, Noguchi S, et a. A screening test for oral saliva samples: proteomic analysis of biomarkers in whole saliva. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2015;27(1): 1-5. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2017.5561>.
20. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2016;6(1): 67-76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26937373>.
21. Cheng YS. Rees, Wright J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. *Clin Transl Med*. 2014;3(1):3. Published 2014 Feb 24. Doi: 10.1186/2001-1326-3-3.
22. Mateo-Sidrón Antón MC, Somacarrera Pérez ML Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. *Av Odontoestomatol* 2015;31(4):247-259. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852015000400002.
23. Cruz Pedro Antonio Miguel, Peña Aluett Niño, Batista Marrero kelia, SocaII Pedro Enrique Miguel. Factores de riesgo y cáncer bucal. *Revista Cubana de Estomatol*. 2016;53(3):128-145. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006.
24. Silva Júnior, José de Assis; Gonçalves Bernardo, Vagner; Zavaró Balassiano, Karen; Dantas Soares, Flávia; Carvalho da Fonseca, Eliene; da Silva, Licínio Esmeraldo; de Queiroz Chaves Lourenço, Simone. Análise comparativa da imunexpressão da proteína p53 (clones DO-7 e PAb-240) em carcinomas de células escamosas intrabuciais e labiais *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45(4): 335-342. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000400011.
25. Rivarola de Gutiérrez, E. M. Área de Dermatología. Departamento de Medicina Interna. Stress oxidativo en las patologías inflamatorias orales. Actualización. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Hospital “Luis Lagomaggiore”,

- Mendoza. 2008; 4(1). Available from: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/8499/07-rivarolarmu4-08.pdf.
26. Canakcia Cenk Fatih, Ciceka Yasin, Yildirimb Abdulkadir, Sezerc Ufuk, Canakcia Varol. Increased Levels of 8-Hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *European journal of dentistry* 2009; 3: 100-105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676068/>.
 27. Mehrdad Rogha, Nezamoddin Berjis, Seyed Mohammad Lajevardi, Masoumeh Alamdaran,, Seyed Mostafa, Hashemi. Identification of R249 Mutation in P53 Gene in Tumoral Tissue of Tongue Cancer. *Int J Prev Med*. 2019; 10: 129. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6711340/>.
 28. Shi-fang Zhao, Xiao-yan Tong, Fu-dong Zhu. Nitric oxide induces oral squamous cell carcinoma cells apoptosis with p53 accumulation. *Oral oncologia*. 2005;41(8):785-790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979383>.
 29. Sang-Heng Koka,b, Shih-Jung Cheng b,c, Chi-Yuan Honga,b, Jang-Jaer Leeb, Sze-Kwan Lina,b, Ying-Shiung Kuo,a,b, Chun-Pin Chianga,b, Mark Yen-Ping Kuo. Norcantharidin-induced apoptosis in oral cancer cells is associated with an increase of proapoptotic to antiapoptotic protein ratio. *Cancer letters*. 2005;217(1):43-52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596295>.
 30. Garza Molina J. Evaluación de daño cromosómico específico mediante dbd-fish en pacientes con cáncer bucal. [Posgrado]. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN;2016. Available from: <http://eprints.uanl.mx/13895/>.
 31. Payal Katakwar, Rashmi Metgud, Smitha Naik, Rashu Mittal. Oxidative stress marker in oral cancer: A review. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2019;12(2):438-446. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461591>.
 32. Sontakke A.N, Tare R.S. A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism. *Clinica chinica acta*. 2002;318(1):145-148. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880125>.
 33. Sultan Beevil S. Syed, A. Muzib Hassanal Rasheed and A. Geetha. Estudio de casos y controles. Evaluation of Oxidative Stress and Nitric Oxide Levels in Patients with Oral Cavity Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2004; 34(7):379–385. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342664>.

34. Zhonghua Liua, Su Lib, Yuchen Caib, Anxun Wanga, Qianting Hea, Chaoxu Zhengc, Tingting Zhaoa, Xueqiang Dinga, and Xiaofeng Zhou. Manganese superoxide dismutase induces migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via H₂O₂ dependent Snail signaling. *Radiologia libre y medicina*. 2012;53(1):44-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22580338>.
35. Jiménez-Martínez R, Mendieta Zerón H, Scougall-Vilchis Rogelio J, Colín Ferreyra, S. Romero Figueroa M. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad periodontal. *revista ADM*. 2013;70(6):298-301. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2013/od136d.pdf>.
36. Ghallab NA, Hamdy E, Shaker OG. Malondialdehyde, superoxide dismutase and melatonin levels in gingival crevicular fluid of aggressive and chronic periodontitis patients. *Australian Dental journal*. 2016;61:56-61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581300>.
37. Chin-Chuan S, Kuan-I L. Chen, Chun-Ying K. -Hsin T, Shing Hwa L. Cantharidin Induced Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Apoptosis via the JNK-Regulated Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress-Related Signaling Pathways. *PLOS ONE*. 2016; 11(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27930712>.
38. Cruz P; Niño Peña A; Batista Marrero K; Soca II P. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev Cubana Estomatol*. 2016; 53(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072016000300006.
39. Martín Ruiz, A.; Rodríguez Gómez, I.; Rubio, C.; Revert, C.; Hardisson, A. Efectos tóxicos del tabaco. *Revista de toxicología*. 2004; 21(1): 64-71. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91921302>.
40. Colares N; Déborah F; Oliveira M; Dantas T; Perpétuo M; Cunha F. Bitu Sousa; Goberlânio de Barros Silva P. Smoking History Decreases Survival in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Mouth: A Retrospective Study with 15 Years of Follow-up. *Asiático Pac J Cáncer Prev*. 2019; 20(6):1781-1787. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244300>.
41. González M, Dávila H y Rodríguez Y. Estudio comunitario sobre los factores de riesgo de las lesiones bucales pre-malignas y malignas en Mantua. *Revista científica avances*. 2013. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5350887>.
42. Neville W, DDS; Terry A. Day, MD, FACS. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin* 2002;52:195-215. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139232>.

43. Ping-Ho Chen, Bin Huang Tien-Yu Shieh, Yan-Hsiung Wang, Yuk-Kwan Chen, Ju-Hui Wu, Jhen-Hao Huang, Chun-Chia Chen, and Ka-Wo Lee. The Influence of Monoamine Oxidase Variants on the Risk of Betel Quid-Associated Oral and Pharyngeal Cancer. *The scientific world journal*. 2014;32;1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389533>.
44. Bor-Jen L, Man-Yee Chan, Han-Yu Hsiao, Chia-Hua Chang, Li-Ping Hsu, Ping-Ting Lin. Relationship of Oxidative Stress, Inflammation, and the Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Oral Cancer. *Hindawi oxidative medicine and cellular longevity* 2018;41;1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987344/>.
45. Yang X, Liang Ding, Sheng Chen Y, Lei Zhang, Xiao-Xin Zhang, Xiao-Feng Huang, Zhan-Yi Lu, Yan-Hong Ni. P53-positive expression in dysplastic surgical margins is a predictor of tumor recurrence in patients with early oral squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 1465–1472. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6388967/>.
46. McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Australian dental journal*. 2008;53(4):302-305. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133944>.
47. Cirmi S, Navarra M, Woodside JV, Cantwell MM. Citrus fruits intake and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Investigacion farmacologica*. 2018;133:187-194. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29753688>.
48. Verdecía AI, Álvarez E, Parra J. Mortalidad por cáncer bucal en pacientes de la provincia Holguín. *CCM*. 2014;18(1). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000100007.
49. Tridib G, Kajfasz J.K, Miller, Rabinowitz , Livia C. C. Galvão,b,c, Pedro L. Rosalen, Abranches J, Lemos J. Disruption of a Novel Iron Transport System Reverses Oxidative Stress Phenotypes of a dpr Mutant Strain of *Streptococcus mutans*. *Journal of bacterology*. 2018;200(14). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29735760>.
50. Vengerfeldt V, Mändar R, Mare Saag, Anneli Piir, Kullisaar T. Oxidative stress in patients with endodontic pathologies. *J Pain Res*. 2017; 10(1): 2031-2040. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584906/>.

51. Hernández D, Méndez Silva J, Díaz A. Efectos genotóxicos de las resinas en odontología. *Av Odontoestomatol.* 2014;30(1):29-38. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v30n1/original3.pdf>.
52. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Jamshidi Z, Kebraie R. Evaluation of Salivary and Serum Antioxidant and Oxidative Stress Statuses in Patients with Chronic Periodontitis: A Case-Control Study. *Front in physiology.* 2017;8(189). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28408887>.
53. Wang Y, Andrukhov, Rausch-Fan. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front in physiology.* 2017;8(910). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180965>.
54. Maythé Gamboa, Mariana Villarroel-dorredo. Características clínicas e histopatológicas y expresión de p53 en lesiones palatinas producidas por tabaquismos de forma invertida. *Ciencia odontología.* 2013;10(1): 34-42. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/2052/205232514006.pdf>.
55. Nallan C. S. K., Chaitanya, Neeharika S, Jyothi A, Gandhi D. B, Waghray S, Badam R.B, Reddy L. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *Journal of cancer reseach and therapeutics.* 2019;12(2): 969-974. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461683>.
56. Boccia S, Cadoni G, Sayed-Tabatabaei FA, Volante M, Arzani D, De Lauretis A, Cattel C, Almadori G, van Duijn CM, Paludetti G, Ricciardi G. *CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1* exons 3 and 4, and *NAT2* polymorphisms, smoking, consumption of alcohol and fruit and vegetables and risk of head and neck cancer. *Revista de investigacion del cancer y oncologia clinica* 2008; 134:93-100. Available from: <https://Linkedln.springer.com/article/10.1007/s00432-007-0254-5#citeas>.
57. Gallegos J, Muñoz G, Apresa T, Ceballos H, Hernández M, Flores R, Reséndiz J, Hernández D. Cáncer de lengua y virus del papiloma humano (VPH). *Acta Med* 2007; 5 (3):127-133. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=13139>.
58. Dayahindara V, Guglielmo Z, Ávila M, Liuzzi J, Correnti M. Detección de vph y expresión de p53 en carcinoma de cabeza y cuello. *Revista venezolana de oncologia.* 2009;21(3):123-131. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822009000300002.

59. Rebolledo M y Yáñez Z. Susceptibilidad genética frente al cáncer bucal por infección del virus del papiloma humano. *Gac Med Mex* 2019;155(3):284-290. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219470>.
60. Gillison M, Akagi K, Weihong X, Bo Jiang, Robert K.L. Pickard, Jingfeng Li, Swanson B, Amit D. Agrawal, Zucker M, Birgit Stache-Crain, Anne-Katrin Emde, Heather M. Geiger, Nicolas Robine, Kevin R. Coombes, and David E. Symer. Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. *Genome res.* 2019;29(1):1-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314162/>.
61. Herrero R, Wim Quint, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Hormuzd A, Porras C, Schiffman M, Rodriguez A, Solomon D, Jimenez S, Schiller J, Douglas R. Lowy, van Doorn, Sholom Wacholder, Aime'e R. Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica. *PLOS ONE*. 2013;8(7):e68329. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714284/>.
62. Shan Jiang and Yong Dong. HPV and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Review of HPV positive OSCC and Possible Strategies for Future Review of Association between HPV Infection and Oral Cancer. *Current Problems in Cancer*. 2017;41(5): 323-327. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416242>.
63. Zohaib Khan, Justus Tönnies, Steffen Müller J. Cancer Epidemiol. Smokeless Tobacco and Oral Cancer in South Asia: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of cancer epidemiology*. 2014;394696. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109110/>.
64. Kouvousi M, Xesfyngi D, Tsimplaki E, Argyri E, Ioannidou G, Ploxorou M, Andreas C. Lazaris, Efstratios Patsouris, Panotopoulou E. Prevalence of Human Papillomavirus in 45 Greek Patients with Oral Cancer. *Journal of oncology*. 2013;2013:756510. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2013/756510/>.
65. Mostafavi-pour Z, Fatemeh Ramezani, Fatemeh Keshavarzi1 and Nasser Samadi. The role of quercetin and vitamin C in Nrf2 dependent oxidative stress production in breast cancer cells. *Oncology letters*. 2017;13(3):1965-1973. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403368/>.
66. Megumi Uetaki, Sho Tabata, Fumie Nakasuka, Tomoyoshi Soga, Masaru Tomita. Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress. *Sci recep*. 2015;5:13896. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep13896>.

67. Bjelakovic G, Nikolova D, Lotte Gluud L, Simonetti R, Gluud G. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane*. 2012;3(CD007176). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419320>.
68. Torres-Valdez S, Ramírez-Campaña J, Vázquez-Rodríguez J, López A, Soto-Acevedo F y Cruz M. Impacto de la administración de vitamina C en el pronóstico de los pacientes con choque séptico y sepsis severa. *Rev Esp Med Quir* 2017;22(3):87-94. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79133>.
69. Akshay Anand , Suyash Singh , Abhinav A. Sonkar , Nuzhat Husain , Kul Ranjan Singh , Sudhir Singh , Jitendra K. Kushwaha. Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemp onco*. 2017;21(2): 145-151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28947884>.
70. John P. Richie Jr, Wayne Kleinman, Patricia Marina, Patricia Abraham, Ernest L. Wynder. Blood iron, glutathione, and micronutrient levels and the risk of oral cancer and premalignancy. *Nutrition and cancer*. 2008;60(4):474-482. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520062/>.
71. González A, Pérez C, Solórzano E, León M, Morales O. Efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la literatura. *Serbiula*. 2019;9(17):188-228. Available from: <http://epublica.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/14338>.
72. Wilfredo Mañon Rossi, Gabino Garrido, Alberto J. Núñez Sellés. Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Redalyc Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2016;4(2):62-83. available from: <https://www.redalyc.org/pdf/4960/496053934003.pdf>.