

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 31/08/2022.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Adriana Milena Colonia García

Perfil de marcadores pronóstico en pacientes con carcinoma escamocelular de lengua, tratados en el Instituto de Cancerología Clínica Las Américas en la ciudad de Medellín, en el período 2008 a 2017

Araraquara

2020



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Adriana Milena Colonia García

Perfil de marcadores pronóstico en pacientes con carcinoma escamocelular de lengua, tratados en el Instituto de Cancerología Clínica Las Américas en la ciudad de Medellín, en el período 2008 a 2017

Tesis presentada a la Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara, para la obtención del título de Doctor en Ciencias Odontológicas, Área de Diagnóstico y Cirugía. DINTER UNESP/CES

Orientador:

Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

Co-orientador:

Prof^a. Dr^a. Lina María Salazar Peláez

Araraquara

2020

Colonia García, Adriana Milena

Perfil de marcadores pronóstico en pacientes con carcinoma escamocelular de lengua, tratados en el Instituto de Cancerología Clínica Las Américas en la ciudad de Medellín, en el período 2008 a 2017 / Adriana Milena Colonia García.-- Araraquara: [s.n.], 2020

118 f.; 30 cm.

Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas) –
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia
Orientador: Prof. Cleverton Roberto de Andrade
Coorientadora: Profa. Dra. Lina María Salazar Peláez

1. Neoplasias de la lengua 2. Carcinoma de células escamosas 3. Pronóstico. 5 Biomarcadores.6 Tasa de supervivencia. Título

Adriana Milena Colonia García

Perfil de marcadores pronóstico en pacientes con carcinoma escamocelular de lengua, tratados en el Instituto de Cancerología Clínica Las Américas en la ciudad de Medellín, en el período 2008 a 2017

Comisión juzgadora

Tesis para la obtención del grado de Doctor en Ciencias Odontológicas

Presidente e orientador: Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

2° Examinador: Prof^a. Dr^a. Elaine Maria Sgaviolli Massucato

3° Examinador: Prof. Dr. Osmir Oliveira Junior

4° Examinador: Prof^a. Dr^a. Marisol Miranda Galvis

5° Examinador: Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes

Araraquara, 31 de agosto de 2020.

DADOS CURRICULARES

Adriana Milena Colonia García

NASCIMENTO: 18/02/1983 – Medellín – Antioquia – Colombia

FILIAÇÃO: Jaime Alberto Colonia Sepúlveda e Gloria Elena García Rincón

FORMAÇÃO ACADÊMICA

2000-2006: Graduação em Odontologia - Faculdade de Odontologia Universidade CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

2009-2011: Curso de Pos-Graduação em Periodontia - Faculdade de Odontologia Universidade CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

**Dedico este trabajo a mi familia Gloria, Jaime, Gabriel y a mi
esposo John, por su amor incondicional en todos los
momentos de mi vida.**

AGRADECIMENTOS

A mi maravilloso esposo **John**, por su amor, su apoyo, su paciencia infinita, y por darme una familia, con nuestra perrija **Venus**, que es mi mejor refugio.

A mis padres, **Gloria** y **Jaime**, por su ejemplo de responsabilidad, trabajo constante y honestidad. A mi hermano **Gabriel**, por siempre estar ahí, facilitando mi existencia.

A mi orientador, el Dr. **Cleverton Roberto de Andrade**, por recibirme en su línea de investigación, por la confianza depositada en mí, y por su pasión en este trabajo y orientación.

A mi co-orientadora, la Dra. **Lina María Salazar Peláez**, por acompañarme en todo el proceso, por predicar con su ejemplo de trabajo y su excelencia, y por mostrarme, ante todo, lo que debo ser en mi aspecto personal como investigadora.

A mi bioestadístico, el Dr. **Luis Gonzálo Álvarez**, por las incontables horas de trabajo, por su diligencia y excelente disposición de enseñarme siempre.

Al patólogo, Dr. **Carlos Serna**, por su ayuda con el análisis histopatológico.

A la **Facultad de Odontología de Araraquara y de la Universidad CES**, por haberme permitido ser parte del convenio del Doctorado en Ciencias Odontológicas DINTER UNESP/CES. A la coordinadora del programa, a todos los profesores y a la sección técnica de posgrados de FoAr-UNESP.

Al decano y al jefe de educación de la Universidad CES, **Dr. Julián Emilio Vélez** y **Dr. Luis Fernando Vélez**, por brindarme todo el apoyo y darme la libertad de coordinar mis actividades laborales y académicas del modo más conveniente para mí.

A la **Universidad CES** por su apoyo financiero y logístico a través del Departamento de Investigación e Innovación (proyecto INV.032017.009).

A la **Escuela de Graduados de la Universidad CES**, por acogerme como su estudiante de intercambio y permitirme participar de sus cursos y actividades académicas.

A la **Clínica Las Américas** por abrirme las puertas de su institución, por su confianza y colaboración invaluable, en especial al personal del archivo y del laboratorio de patología.

A la **Dra. Christiane Pienna Soares**, por permitirme realizar el procesamiento de mis muestras en su laboratorio de citología. A **Denise Ligeiro** por su dedicación y trabajo cuidadoso en el laboratorio.

A mi colega **Jairo Robledo Sierra**, por su ayuda constante y desinteresada.

A **María Isabel Amaya**, la hermana que me puso en el camino este doctorado, por las memorables tardes en Araraland y nuestros planes de jubiladas.

A todos aquellos que durante mi doctorado participaron directa o indirectamente de este proyecto de investigación y de vida. A todo lo que fue y no fue, porque **todo** me hizo crecer, **muchas gracias**.

“La permanencia, perseverancia y persistencia a pesar de todos los obstáculos, desalientos e imposibilidades: es eso lo que distingue las almas fuertes de las débiles.”

Thomas Carlyle*

* El pulso: operación Faraday. Emilio Antonio López Larrubia. Punto Rojo Libros, S. L.; 2017.

Colonia García AM. Perfil dos marcadores prognósticos em pacientes com carcinoma espinocelular de língua, tratados no Instituto de Cancerologia Clínica Las Américas, na cidade de Medellín, no período de 2008 a 2017 [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

RESUMO

O carcinoma espinocelular de língua (OTSCC) é a neoplasia maligna mais comum encontrada na cavidade oral. As características biológicas das células tumorais não foram incluídas no sistema de classificação Tumor, Nódulo, Metástase (TNM), a mais usada atualmente para determinar o prognóstico. O conhecimento da expressão de biomarcadores, características clínicas e histopatológicas auxiliaria na identificação dos grupos de risco, permitindo a personalização do tratamento, melhorando as chances de sobrevivência. Objetivo. Explorar a relação entre a expressão de biomarcadores (Ki-67, E-cadherin, MMP-9 e α -SMA), as características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas com a sobrevida de pacientes com OTSCC. Materiais e métodos. Foram incluídos pacientes com OTSCC do Instituto de Cancerologia Clínica Las Américas, na cidade de Medellín, de 2008 a 2017. As características demográficas, clínicas e patológicas foram obtidas das fichas clínicas e registradas, e as amostras foram submetidas a reações imuno-histoquímicas com os anticorpos S100, Ki-67, E-cadherin, α -SMA e MMP-9. A influência dessas características na sobrevida específica da doença (DSS) foi analisada pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. Resultados. Oitenta pacientes foram elegíveis para o estudo, dos quais 55% eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de $63,1 \pm 16$ anos. 63,5% dos OTSCC foram bem diferenciados e 58,8% foram diagnosticados em estádios avançados. Invasão linfovascular (LVI α -SMA+) e perineural (PNI S100+) foram detectados em 60% e 75% dos OTSCC, respectivamente. A presença simultânea de LVI e PNI esteve associada ao estágio clínico avançado, linfonodos positivos e ao prognóstico desfavorável do OTSCC ($p < 0,05$). O seguimento médio foi de $26,4 \pm 25$ meses, o tempo médio de sobrevida do diagnóstico foi de $62,2 \pm 7,8$ meses (IC 95%; 46,9; 77,5) e a porcentagem de DSS em 5 anos foi de 41%. Na análise univariada, o DSS em 5 anos foi influenciado por estar sem companheiro (HR = 0,62; $p = 0,030$), estágio avançado (HR = 5,37; $p < 0,001$), recebeu glossectomia total (HR = 7,06; $p = 0,011$), localização na língua móvel (HR = 0,44; $p = 0,019$), tumor ≥ 3 cm (HR = 3,42; $p = 0,001$), margens cirúrgicas comprometidas (HR = 2,04; $p = 0,041$), metástase linfonodal (HR = 3,07; $p = 0,002$) e tumor pouco diferenciado (HR = 3,67; $p = 0,019$). O DSS não foi influenciado pela expressão de nenhum dos anticorpos avaliados. A análise multivariada mostrou que estágio clínico avançado (HR = 5,29; $p < 0,001$), localização na língua móvel (HR = 0,34; $p = 0,004$) e tumor pouco diferenciado (HR = 3,8; $p = 0,020$) são preditores independentes para DSS. Conclusão. Não foi possível estabelecer a correlação prognóstica entre Ki-67, E-cadherin, MMP-9 e α -SMA e a sobrevida dos pacientes com OTSCC. A localização do carcinoma espinocelular na base da língua, tumor superior a 3 cm e pouco diferenciado, foram fatores independentes que correlacionaram-se com a sobrevida. A presença de LVI e PNI, identificada com precisão por imuno-histoquímica, deve ser avaliada no futuro para estabelecer sua utilidade clínica.

Palavras-chave: Neoplasias da língua. Carcinoma de células escamosas. Prognóstico. Biomarcadores. Taxa de sobrevida.

Colonia García AM. Profile of prognostic markers in patients with squamous cell carcinoma of the tongue, treated at the Institute of Cancerology Clínica Las Américas in the city of Medellín, from 2008 to 2017 [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

ABSTRACT

Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma (OTSCC) is the most common malignancy found in the oral cavity. The current prognosis-associated tumor classification system (Tumor, Nodule, Metastasis – TNM) did not include the tumor cell biological biomarkers. Knowledge of biomarkers expression, clinical and histopathological characteristics have the potential to improve the identification and differentiation of risk groups and individualized the cancer treatment to increase the overall survival. Objective. The aim of this study was to analyze the correlation of the expression of Ki-67, E-cadherin, MMP-9 and α -SMA, and, the sociodemographic, clinical, and histopathological characteristics with survival of patients with OTSCC. Material and methods. OTSCC patients from the Cancerology Institute Clínica Las Américas, in the city of Medellín, from 2008 to 2017 were included. The retrospective analysis includes demographic, clinical and pathological data, and the tissue samples underwent immunohistochemical analysis of S100, Ki-67, E-cadherin, α -SMA, and MMP-9 markers. The statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model and the outcome assessed was disease specific survival (DSS). Results. Eighty eligible patients were included in the study. Higher male prevalence (55%) was observed. The mean age was $63,1 \pm 16$ years, 63,5% of OTSCC were well-differentiated tumors and 58.8% were detected in advanced stages. Lymphovascular invasion (LVI α -SMA+) and perineural invasion (PNI S100+) were detected in 60% and 75% of OTSCC, respectively. The presence of concomitant LVI and PNI was associated with the advanced clinical stage, metastatic nodes, and poor prognosis of OTSCC ($p < 0.05$). The OTSCC 5-years disease-specific survival rate was 41% with a mean of $62,2 \pm 7,8$ months (IC 95%; 46,9; 77,5) of follow-up. According to the univariate analysis, DSS was affected by the single marital status (HR=0,62; $p=0.030$), tumors with an advanced clinical stage (HR=5,37; $p < 0,001$), total glossectomy treatment (HR=7,06; $p=0.011$), tumors arising from mobile part of the tongue (HR=0,44; $p=0.019$), tumor size ≥ 3 cm (HR=3,42; $p=0.001$), compromised surgical margins (HR=2,04; $p=0.041$), lymph node metastasis (HR=3,07; $p=0.002$), and undifferentiated tumor (HR=3,67; $p=0.019$). However, the expression of biomarkers Ki-67, E-cadherin, α -SMA, and MMP-9, showed no correlation with DSS. On the other hand, the multivariate analysis demonstrated that tumors with advanced clinical stage (HR=5,29; $p < 0,001$), tumors arising from mobile tongue region (HR=0,34; $p=0.004$), and undifferentiated tumor (HR=3,8; $p=0.020$) are independent predictors for DSS. Conclusion. The biomarkers Ki-67, E-cadherin, MMP-9 and α -SMA, did not show correlation with survival or prognosis in our sample. Base of tongue arising tumors, tumors larger than 3 cm and undifferentiated tumors were independent factors that affected survival (DSS) rate. The simultaneous presence of LVI and PNI, accurately identified by immunohistochemistry, demonstrated potential to influence the survival rate through rapid diagnosis and should be evaluated in the future to establish their clinical utility.

Keywords: Tongue neoplasms. Squamous cell carcinoma. Prognostic factors. Biomarkers. Survival rate.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Niveles y subniveles ganglionares.	25
Figura 2. Diseminación del cáncer de lengua.....	26
Figura 3. Características biológicas esenciales del cáncer.	32
Figura 4. Moléculas de invasión en el cáncer oral.....	34
Figura 5. Casos incluidos en el estudio.	39
Figura 6. Grado de diferenciación del OTSCC.	53
Figura 7. Infiltrado inflamatorio del OTSCC.....	54
Figura 8. Expresión de E-cadherina.	57
Figura 9. Expresión de Ki-67.	58
Figura 10. Expresión de MMP-9.....	59
Figura 11. Expresión de α -SMA.	60
Figura 12. Invasión linfovascular.	65
Figura 13. Invasión perineural.	66
Figura 14. Curvas de sobrevida del OTSCC.	70
Figura 15. Curvas de sobrevida: sociodemográfica y clínica I.	72
Figura 16. Curvas de sobrevida: sociodemográfica y clínica II.....	73
Figura 17. Curvas de sobrevida: histopatológica.....	77

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas, y asociación con muerte o recaída	49
Tabla 2. Tiempo de seguimiento total en meses de acuerdo con el desenlace	50
Tabla 3. Características tumorales y asociación con muerte o recaída	51
Tabla 4. Análisis bivariado de la metástasis nodal con variables clínicas e histopatológicas.....	52
Tabla 5. Características tumorales en el frente de invasión y asociación con muerte o recaída	55
Tabla 6. Patrones de expresión de los biomarcadores en los casos de OTSCC	56
Tabla 7. Expresión de los biomarcadores en el frente de invasión y asociación con muerte o recaída	61
Tabla 8. Expresión de biomarcadores y características histopatológicas	63
Tabla 9. Concordancia de la PNI en el frente de invasión de los pacientes con OTSCC,.....	67
Tabla 10. Análisis bivariado de la invasión perineural (PNI+S100) e invasión linfovascular (LVI+SMA).....	69
Tabla 11. Supervivencia (DSS) de los pacientes con OTSCC	71
Tabla 12. Supervivencia (DSS) de los pacientes con OTSCC según las características tumorales,.....	75
Tabla 13. Análisis bivariado y multivariado de la sobrevida de los pacientes con OTSCC,.....	80

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN Ácido Desoxirribonucleico	Intercuar. Intercuartil
AJCC American Joint Commission on Cancer	Lim. Límite
Bx Biopsia	LMN's Linfomononucleares
CAF Fibroblasto Asociado a Cáncer	LVI Invasión Linfovascular
Circ. Circunferencia	M Metástasis
cm centímetros	MB Membrana Basal
CN Nervio Craneal	MET Transición Mesénquima-Epitelial
CRA Cleverton Roberto de Andrade	MMP Metaloproteinasa de la Matriz
CSO Carlos Serna Ortíz	Mod-Int Moderado e Intenso
CSS Sobrevida específica del cáncer	mtDNA ADN mitocondrial
Cx Cirugía	N Nódulos
DE Desviación Estándar	OR Odds Ratio
DFS Sobrevida libre de enfermedad	OS Sobrevida total
DOI Depth of Invasion	OSCC Carcinoma oral de células escamosas
DSS Sobrevida específica de la enfermedad	OTSCC Carcinoma oral de células escamosas en lengua
E-cad E-cadherina	PMN's Polimorfonucleares neutrófilos
ECM Matriz Extracelular	PNI Invasión Perineural
EMT Transición Epitelio-Mesénquima	Q Cantidad
ENE Extensión Extranodal	QT Quimioterapia
EUA Estados Unidos de América	RFS Sobrevida libre de recaída
FDA Food and Drug Administration	RT Radioterapia
Glos. Glosectomía	T Tumor
H&E Hematoxilina-Eosina	TME Microambiente Tumoral
HPV Virus del Papiloma Humano	TNM Tumor, Nódulos, Metástasis
HR Hazard Ratio	UNESP Universidad Estadual Paulista
I Intensidad	\bar{x} Promedio
IC Intervalo de Confianza	χ^2 Chi cuadrado
IDC Instituto de Cancerología	α -SMA alfa Actina de Músculo Liso

SUMÁRIO

1 INTRODUCCIÓN	17
2 PROPOSICIÓN	19
2.1 Objetivos Específicos.....	19
3 REVISIÓN DE LITERATURA	20
3.1 Epidemiología	20
3.2 Generalidades del Cáncer Oral.....	21
3.3 Consideraciones Anatómicas del Cáncer de Lengua	24
3.4 Clasificación del Estadiaje en Cáncer Oral.....	27
3.5 Invasión Perineural	29
3.6 Mecanismos Fisiopatológicos del Cáncer Oral	31
3.7 Biomarcadores Pronósticos en Cáncer Oral.....	35
4 MATERIAL Y MÉTODO	38
4.1 Enfoque Metodológico.....	38
4.2 Población y Muestra.....	38
4.3 Criterio de Inclusión y Exclusión	38
4.3.1 Inclusión	38
4.3.2 Exclusión	39
4.4 Instrumento de Recolección de la Información	39
4.5 Proceso de Recolección de la Información	40
4.5.1 Fuentes de información primaria	40
4.5.2 Fuentes de información secundaria	40
4.5.3 Variables	40
4.6 Control de Errores y Sesgos	42
4.7 Protocolo de Laboratorio.....	43
4.7.1 Equipamientos	43
4.7.2 Inmunohistoquímica	43
4.7.3 Criterios para la cuantificación de la positividad	45
4.8 Análisis Estadístico	46
4.9 Consideraciones Éticas.....	47
5 RESULTADOS	48

5.1 Descripción Sociodemográfica y Clínica	48
5.2 Descripción de las Características Histopatológicas	50
5.3 Expresión de Marcadores Tisulares	56
5.3.1 Detección de la LVI y PNI con inmunohistoquímica.....	64
5.4 Análisis de Sobrevida	70
5.5 Modelo Predictivo para Marcadores Pronóstico de Sobrevida en OTSCC.....	79
6 DISCUSIÓN	81
6.1 Características Sociodemográficas, Clínicas y Sobrevida	81
6.2 Características Histopatológicas y Sobrevida.....	85
6.3 Expresión de Biomarcadores y Sobrevida	92
6.4 Limitaciones	98
7 CONCLUSIÓN	101
REFERENCIAS.....	102
APÉNDICE.....	116

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer oral es la neoplasia maligna más común de todos los sitios anatómicos de la cabeza y del cuello, afectando los labios, la mucosa bucal, la encía, el paladar duro y blando, y el triángulo retromolar. Sin embargo, los sitios más frecuentemente afectados son la lengua y el piso de la boca ¹.

El carcinoma oral de células escamosas es el subtipo histológico más frecuente y representa más del 90% de los casos ^{2,3}. La tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 50 al 60% ⁴⁻⁶, la cual se ha mantenido sin cambios durante las últimas décadas a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo, y también en el tratamiento oncológico.

La epidemiología del carcinoma oral de células escamosas en lengua ha sufrido un cambio en las últimas décadas, observándose un aumento en la incidencia y una tendencia a presentarse en individuos cada vez más jóvenes (< 45 años) en países como Australia, Canadá, Finlandia, Suecia, entre otros. Sin embargo, esta información proviene de países desarrollados ^{7,8} y podría no reflejar lo sucedido en países latinoamericanos.

El diagnóstico de OTSCC comúnmente se establece en estadios avanzados y esto reduce su supervivencia ⁹, con el aumento subsecuente en los costos de tratamiento y rehabilitación para el sistema de salud ¹⁰⁻¹². Además, las secuelas a nivel funcional, estético, psicológico y emocional en los pacientes, una vez han sido tratados, les impiden tener una calidad de vida adecuada, con afectación en sus relaciones familiares, sociales y laborales ^{13,14}.

La estadificación del cáncer en general se ha basado tradicionalmente en el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad metastásica (sistema de clasificación TNM) ¹⁵. Dada la simplicidad del TNM, se ha demostrado que, en muchos casos, resulta insuficiente para individualizar el pronóstico, a pesar de su reciente actualización (2016). Sin embargo, la actualización más significativa de esta última versión, fue incluir un algoritmo de estadificación independiente para el carcinoma escamocelular de orofaringe positivo para virus del papiloma humano. Por lo tanto, nuevos factores (clínicos, histopatológicos y moleculares) deben ser estudiados y adicionados a esta clasificación para aumentar su capacidad de predicción ¹⁶.

Por ejemplo, es necesario reconocer otros aspectos relevantes para el pronóstico y el tratamiento que no han sido considerados, como la invasión perineural, que podrían tener un impacto en el estadiaje, como fue el caso de la profundidad de invasión, que fue integrado en la última edición como un elemento determinante para redefinir las características tumorales y, por ende, modificar el estadio de la enfermedad, lo que podría incluso, reclasificar algunos casos en un estadio mayor ¹⁷. La evaluación de la PNI, también podría identificar y diferenciar grupos de pacientes con OSCC de bajo y alto riesgo de metástasis oculta y recurrencia de la enfermedad, además de personalizar el tratamiento para disminuir la morbimortalidad causada por la radiación innecesaria y la disección cervical, y analizar quienes se beneficiarían de un tratamiento más agresivo, lo que podría aumentar las probabilidades de supervivencia ¹⁸.

Existe, además, la necesidad de validar marcadores previamente identificados en estudios publicados anteriormente, lo que permitiría acumular mayor evidencia respecto a ellos, analizando su utilidad en diferentes poblaciones en las que no se han estudiado.

En Colombia, son escasos los estudios en cáncer oral. En ellos, se han evaluado diferentes marcadores moleculares (Ki-67, Regiones Organizadoras del Nucleolo Argirofílicas-AgNOR-, cicloxigenasa-2, proteína translocadora mitocondrial 18kDa -TSPO-, ciclina D1, HPV-16) ^{13,19-24}, pero sólo unos pocos estudios describen en detalle las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas que permitan realizar comparaciones con individuos de otras regiones del mundo. Además, ninguno de tales estudios ha evaluado la expresión tisular de los marcadores Ki-67, E-cadherina, MMP-9 y α -SMA, las características sociodemográficas, clínicas, histopatológicas y su relación con la sobrevida en pacientes diagnosticados con OTSCC.

7 CONCLUSIÓN

Las características clinicopatológicas como, el estadio clínico avanzado, la localización del tumor en la base de la lengua, el mayor tamaño del tumor, el compromiso de los márgenes y de los nódulos linfáticos, la mayor clasificación patológica TNM, el grado de diferenciación pobre y, la presencia de invasión linfovascular y perineural, tuvieron un impacto negativo en el pronóstico y una menor sobrevida específica de la enfermedad en los pacientes con OTSCC. Otras características como el estado civil y la intensidad del infiltrado inflamatorio también se asociaron con un desenlace desfavorable y valdría la pena explorarlos en futuros estudios. En este estudio no se logró establecer la utilidad pronóstica de la expresión de los marcadores moleculares Ki-67, E-cadherina, MMP-9 y α -SMA en el OTSCC. Por otro lado, el estadio clínico avanzado, la localización del tumor en la base de la lengua y el grado de diferenciación pobre demostraron ser factores predictores independientes para una menor sobrevida. Debe confirmarse la utilidad pronóstica de la presencia simultánea de invasión linfovascular y perineural, en un intento para realizar una clasificación más detallada e informativa de los tumores, de manera que pueda orientar la selección de la estrategia terapéutica.

REFERENCIAS¹

1. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46(6):414-7.
2. De La Fuente Ávila M, Díaz Jara M, Martínez Rondanelli B. Carcinoma espinocelular de lengua: estudio de sobrevivida a 5 años. *Rev Clín Periodoncia, Implantología y Rehabil Oral.* 2016;9(1):74-8.
3. Ledesma-Montes C, Hernández-Guerrero JC, Durán-Padilla MA, Alcántara-Vázquez A. Squamous cell carcinoma of the tongue in patients older than 45 years. *Braz Oral Res.* 2018; 32: e123.
4. Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol.* 2010; 46(6):407-10.
5. Amit M, Yen T-C, Liao C-T, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, et al. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. *Cancer.* 2013;119(24):4242-8.
6. van Dijk BAC, Brands MT, Geurts SME, Merks MAW, Roodenburg JLN. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *Int J Cancer.* 2016;139(3):574-83.
7. Ng JH, Iyer NG, Tan M-H, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: a global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304.
8. Almangush A, Heikkinen I, Mäkitie AA, Coletta RD, Läärä E, Leivo I, et al. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2017;117(6):856-66.
9. Su WW-Y, Su C-W, Chang D-C, Chuang S-L, Chen SL-S, Hsu C-Y, et al. Impact of varying anatomic sites on advanced stage and survival of oral cancer: 9-year prospective cohort of 27 717 cases. *Head Neck.* 2019;41(5):1475-83.
10. Amarasinghe H, Jayasinghe RD, Dharmagunawardene D, Attygalla M, Scuffham PA, Johnson N, et al. Economic burden of managing oral cancer patients in Sri Lanka: a cross-sectional hospital -based costing study. *BMJ Open.* 2019;; 9(7). [citado 13 de diciembre de 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661677/>
11. Rezapour A, Jahangiri R, Olyaeemanesh A, Kalaghchi B, Nouhi M, Nahvijou A. The economic burden of oral cancer in Iran. *PLoS One.* 2018; 13(9). [citado 13 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160006/>

¹ De acuerdo con la Guía de Trabajos Académicos de la FOAr, adaptado de las Normas Vancouver. Disponible en el sitio de la Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacaoatualizado.pdf>

12. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249-60.
13. Posada-López A, Palacio-Correa MA, Agudelo-Suárez AA. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes tratados por primera vez por cáncer escamocelular oral. Medellín, Colombia. *Int J Odontostomat*. 2018;12(3):237-45.
14. Valdez JA, Brennan MT. Impact of oral cancer on quality of life. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):143-54.
15. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
16. Franceschi LLD, Santo JMMM, Abreu AM de, Kulcsar MAV, Cernea CR, Garcia MRT, et al. Staging of oral cavity cancer in the 8th edition of the TNM classification: the role of computed tomography in the assessment of depth of invasion and extranodal extension. *Arch Head Neck Surg*. 2018; 47(1): e0869.
17. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122-37.
18. Kim K, Lee DJ. The updated AJCC/TNM staging system (8 th edition) for oral tongue cancer. *Translational Cancer Res*. 2019;8(2):S164-6.
19. Montoya LCC. Análisis del marcador tisular AgNOR en leucoplasia y carcinoma escamocelular oral. *Med Oral*. 2002;7:9.
20. Díaz MEB, Figueroa EAS, Álvarez FJP, Sánchez SB. Determinación de la ciclooxigenasa-2 en carcinoma escamocelular de lengua bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. *Universitas Odontologica* [Internet]. 2012 [citado 8 de diciembre de 2019];31(67). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/4345>
21. Cabeza GT, Vidal MM, Paez JO, Cuadro DM, Martinez FG. Proteína translocadora mitocondrial 18kDa en saliva como un biomarcador asociado a cáncer bucal [Informe de investigación]. [Cartagena]: Universidad de Cartagena; 2016.
22. Acero-Mondragón E, Rodríguez-Farías R, Salazar-Hernández M, Figueroa-Avenidaño J. Correlación histológica de expresión de marcadores Ki-67 y ciclina D1 presentes en carcinomas de células escamosas en cavidad oral. *Rev Odontol Mexicana*. 2016;20(4):233-7.
23. Ereira A, Motta LA, Chala A, Moreno A, Gamboa F, García DA. Genotipificación, niveles de expresión y estado físico del virus del papiloma humano en pacientes colombianos con cáncer de células escamosas en la cavidad oral. *Biomedica*. 2016; 36(Suppl 2):14-24.

24. Álvarez Martínez E, Preciado Uribe A, Montoya Fernández S, Jiménez Gómez R, Posada López A. Características clínicas e histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal en el periodo 1990-2004 en Medellín, Colombia. *Rev Cubana Estomatol.* 2011;48(4):320-9.
25. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer today [Internet]. 2019 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
26. 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 Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
27. Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. *Colomb Med.* 2018; 49(1):9-12.
28. Colombia, Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Cancerología, Wiesner Ceballos C, Henríquez Mendoza GM, Aguilera López J. Análisis de situación del cáncer en Colombia: 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>.
29. Arias O. NE. Registros poblacionales de cáncer: avances en Colombia, Chile y Brasil. *Rev Fac Nac Salud Públ.* 2013;31(1):127-35.
30. Brome Bohórquez MR, Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. Epidemiología del Cáncer. Conferencia presentado en: VI Simposio de Ciencias Básicas, Cáncer oral.; 2018 oct 25; Medellín.
31. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortíz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, et al. Strong Amerind/White sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(5):1287-95.
32. Wikipedia. Medellín. En: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2019 [citado 7 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Medell%C3%ADn&oldid=121805413>
33. Brome Bohórquez MR, Montoya Restrepo DM, Salcedo LA. Cancer incidence and mortality in Medellin-Colombia, 2010-2014. *Colomb Med.* 2018;49(1):81-8.
34. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884-94.
35. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J.* 2018;225(9):867-73.
36. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: etiology and risk factors: a review. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(2):458-63.
37. Wang K, Yu X-H, Tang Y-J, Tang Y-L, Liang X-H. Obesity: an emerging driver of head and neck cancer. *Life Sci.* 2019;233:116687.

38. Iyengar NM, Kochhar A, Morris PG, Morris LG, Zhou XK, Ghossein RA, et al. Impact of obesity on the survival of patients with early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer*. 2014;120(7):983-91.
39. Ardila C, Gómez R, Martínez E. Revisión sistemática de los efectos del hábito de fumar invertido sobre la mucosa oral. *Rev Arch Méd Camagüey*. 2013;17:405-15.
40. Gómez GJA, Martínez EA, Gómez RJ, Silva YM, María A, Núñez G, et al. Reverse smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13(1): E1-8.
41. Carmona Lorduy M, Pimienta Vásquez L, Porto Puerta I, Pérez Martínez M. Caracterización epidemiológica de pacientes fumadores invertidos en Cartagena, Colombia. *Acta Odontol Colomb*. 2019;9(2):47-58.
42. Álvarez Martínez EDC, Barbosa Ch. M, Gaviria Núñez AM. Comportamiento clínico epidemiológico del carcinoma escamocelular bucal de pacientes tratados en el hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), Medellín, entre enero de 1990 y diciembre de 1996. instname: Universidad de Antioquia [Internet]. 2005 [citado 7 de julio de 2020]; Disponible en: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/8959>
43. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31(1):13-29.
44. National Cancer Institute. Definition of survival rate - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [citado 22 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/survival-rate>
45. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
46. Dotiwala AK, Samra NS. Anatomy, Head and Neck, Tongue. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507782/>
47. Fagan SE, Roy W. Anatomy, Head and Neck, Lingual Nerve. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546652/>
48. Rubin P, Hansen JT. Oral cavity perspective, patterns of spread, and pathology. En: *TNM staging atlas with oncoanatomy*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. cap. 5
49. Mølstrøm J, Grønne M, Green A, Bakholdt V, Sørensen JA. Topographical distribution of sentinel nodes and metastases from T1-T2 oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer*. 2019;107:86-92.

50. Deschler D, Moore M, Smith R. Quick reference guide to TNM staging of head and neck cancer and neck dissection classification. 4th. ed. Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation; 2014.
51. Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, Repanos C, Lancaster J, Roques T, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. mayo de 2016;130(Suppl 2):S161-9.
52. Kowalski L, Novelli J. Carcinoma papilar de tiroides. Rosario: Universidad Nacional de Rosario, Argentina; 2010.
53. Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA. The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(6):821-5.
54. Kowalski LP, Köhler HF. Relevant changes in the AJCC 8th edition staging manual for oral cavity cancer and future implications. *Chin Clin Oncol*. 2019;8(S1):S18.
55. Bullock MJ. Current challenges in the staging of oral cancer. *Head Neck Pathol*. 2019; 13(3):440-8.
56. American College of Surgeons. AJCC Cancer staging manual, form supplement. Eighth edition. American Joint Committee on Cancer; 2018.
57. De Paz D, Kao H-K, Huang Y, Chang K-P. Prognostic stratification of patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(10):65.
58. Cao Y, Li R, Cheng L, Chen N, Li J, Yu D. p75 Nerve growth factor receptor as a specific nerve marker in the diagnosis of perineural invasion of squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(6):574-83.
59. Kobayashi K, Ando M, Saito Y, Kondo K, Omura G, Shinozaki-Ushiku A, et al. Nerve growth factor signals as possible pathogenic biomarkers for perineural invasion in adenoid cystic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(2):218-24.
60. Lanzel E, Robinson RA, Zimmerman MB, Pourian A, Hellstein JW. The use of immunohistochemistry in detection of perineural invasion in mucoepidermoid carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;121(6):636-42.
61. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129(3):354-9.
62. Shen W-R, Wang Y-P, Chang JY-F, Yu S-Y, Chen H-M, Chiang C-P. Perineural invasion and expression of nerve growth factor can predict the progression and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2014; 43(4):258-64.

63. Schmitz LB, Beesley LJ, Russo N, Bellile EL, Inglehart RC, Liu M, et al. Redefining perineural invasion: integration of biology with clinical outcome. *Neoplasia*. 2018;20(7):657-67.
64. Cracchiolo JR, Xu B, Migliacci JC, Katabi N, Pfister DG, Lee NY, et al. Patterns of recurrence in oral tongue cancer with perineural invasion. *Head Neck*. 2018; 40(6):1287-95.
65. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-91.
66. Matsushita Y, Yanamoto S, Takahashi H, Yamada S, Naruse T, Sakamoto Y, et al. A clinicopathological study of perineural invasion and vascular invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):543-8.
67. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, Version 2.2017. *J Nat Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(6):761-70.
68. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
69. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-74.
70. Siriwardena SBSM, Tsunematsu T, Qi G, Ishimaru N, Kudo Y. Invasion-related factors as potential diagnostic and therapeutic targets in oral squamous cell carcinoma-A Review. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1462.
71. Salo T, Vered M, Bello IO, Nyberg P, Bitu CC, Zlotogorski Hurvitz A, et al. Insights into the role of components of the tumor microenvironment in oral carcinoma call for new therapeutic approaches. *Exp Cell Res*. 2014;325(2):58-64.
72. Spaw M, Anant S, Thomas SM. Stromal contributions to the carcinogenic process. *Mol Carcinog*. 2017;56(4):1199-213.
73. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
74. Yu Y-H, Morales J, Feng L, Lee JJ, El-Naggar AK, Vigneswaran N. CD147 and Ki-67 overexpression confers poor prognosis in squamous cell carcinoma of oral tongue: a tissue microarray study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 119(5):553-65.
75. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review). *Mol Med Rep*. 2015;11(3):1566-72.
76. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008;17(4):323-34.

77. Lei Y, Li Z, Qi L, Tong S, Li B, He W, et al. The Prognostic Role of Ki-67/MIB-1 in upper urinary-tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2015;29(11):1302-8.
78. Luo Y, Zhang X, Mo M, Tan Z, Huang L, Zhou H, et al. High Ki-67 immunohistochemical reactivity correlates with poor prognosis in Bladder carcinoma: a comprehensive meta-analysis with 13,053 patients involved. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(15):e3337.
79. Freudlsperger C, Rohleder SE, Reinert S, Hoffmann J. Predictive value of high Ki-67 expression in stage I oral squamous cell carcinoma specimens after primary surgery. *Head Neck.* 2011;33(5):668-72.
80. Myoung H, Kim M-J, Lee J-H, Ok Y-J, Paeng J-Y, Yun P-Y. Correlation of proliferative markers (Ki-67 and PCNA) with survival and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: a clinical and histopathological analysis of 113 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(11):1005-10.
81. Sølrand TM, Brusevold IJ. Prognostic molecular markers in cancer - quo vadis? *Histopathology.* 2013;63(3):297-308.
82. Hwa JS, Kwon OJ, Park JJ, Woo SH, Kim JP, Ko GH, et al. The prognostic value of immunohistochemical markers for oral tongue squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(10):2953-9.
83. Miranda Galvis M, Santos-Silva AR, Freitas Jardim J, Paiva Fonseca F, Lopes MA, de Almeida OP, et al. Different patterns of expression of cell cycle control and local invasion-related proteins in oral squamous cell carcinoma affecting young patients. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1):32-9.
84. Monteiro LS, Diniz-Freitas M, Warnakulasuriya S, Garcia-Caballero T, Forteza J, Fraga M. An immunohistochemical score to predict the outcome for oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(4):375-81.
85. Wong SHM, Fang CM, Chuah L-H, Leong CO, Ngai SC. E-cadherin: its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;121:11-22.
86. Hussein AA, Forouzanfar T, Bloemena E, de Visscher J, Brakenhoff RH, Leemans CR, et al. A review of the most promising biomarkers for early diagnosis and prognosis prediction of tongue squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2018;119(6):724-36.
87. Mezawa Y, Orimo A. The roles of tumor- and metastasis-promoting carcinoma-associated fibroblasts in human carcinomas. *Cell Tissue Res.* 2016;365(3):675-89.
88. Dourado MR, Guerra ENS, Salo T, Lambert DW, Coletta RD. Prognostic value of the immunohistochemical detection of cancer-associated fibroblasts in oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(5):443-53.
89. Tonino P, Abreu C. Microvessel density is associated with VEGF and α -SMA expression in different regions of human gastrointestinal carcinomas. *Cancers (Basel).* 2011;3(3):3405-18.

90. Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălășoiu M, Georgescu CC, et al. Assessment of CD105, α -SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3 Suppl):701-7.
91. Cîmpean AM, Raica M, Suciuc C. CD105/smooth muscle actin double immunostaining discriminate between immature and mature tumor blood vessels. *Rom J Morphol Embryol.* 2007;48(1):41-5.
92. Marinescu IR, Simionescu CE, Stepan AE, Mărgăritescu C, Cernea D, Georgescu CC, et al. VEGF, CD105 and α -SMA immunoexpression study in lips squamous cell carcinomas and associated dysplastic lesions. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1):35-41.
93. Maciejczyk M, Pietrzykowska A, Zalewska A, Knaś M, Daniszewska I. The significance of matrix metalloproteinases in oral diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(2):383-90.
94. Ramón de Fata F, Ferruelo A, Andrés G, Gimbernat H, Sánchez-Chapado M, Angulo JC. The role of matrix metalloproteinase MMP-9 and TIMP-2 tissue inhibitor of metalloproteinases as serum markers of bladder cancer. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(8):480-8.
95. Alaseem A, Alhazzani K, Dondapati P, Alobid S, Bishayee A, Rathinavelu A. Matrix metalloproteinases: a challenging paradigm of cancer management. *Semin Cancer Biol.* 2019;56:100-15.
96. Oliveira LR, Ribeiro-Silva A. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(3):298-307.
97. Nanda DP, Dutta K, Ganguly KK, Hajra S, Mandal SS, Biswas J, et al. MMP-9 as a potential biomarker for carcinoma of oral cavity: a study in eastern India. *Neoplasma.* 2014;61(6):747-57.
98. Jose D, Mane DR. Correlation of matrix metalloproteinase-9 expression with morphometric analysis of mucosal vasculature in oral squamous cell carcinoma, oral epithelial dysplasia, and normal oral mucosa. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018; 12(6):36-43.
99. Silva EMR, Freitas VM, Bautz WG, de Barros LAP, da Gama de Souza LN. Immunohistochemical study of Laminin-332 γ 2 Chain and MMP-9 in high risk of malignant transformation lral Lesions and OSCC. *J Oral Maxillofac Res.* 2018;9(1):e3.
100. Silva RNF, Dallarmi LB, Araujo AKC, Alencar RCG, Mendonça EF, Silva TA, et al. Immunohistochemical analysis of neutrophils, interleukin-17, matrix metalloproteinase-9, and neofomed vessels in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(9):856-63.
101. Aparna M, Rao L, Kunhikatta V, Radhakrishnan R. The role of MMP-2 and MMP-9 as prognostic markers in the early stages of tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(5):345-52.

102. Pathologists C of A. Cancer Protocol Templates [Internet]. College of American Pathologists. 2019 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
103. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjærheim Å. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol.* 1992;166(4):375-81.
104. Jardim JF, Francisco ALN, Gondak R, Damascena A, Kowalski LP. Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(1):23-8.
105. Detre S, Saclani Jotti G, Dowsett M. A «quickscore» method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *J Clin Pathol.* 1995;48(9):876-8.
106. Board WC of TE, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editores. WHO classification of head and neck tumours. 4.ed. Lyon: World Health Organization; 2017. 347 p.
107. Süslü N, Hoşal AŞ, Aslan T, Sözeri B, Dolgun A. Carcinoma of the oral tongue: a case series analysis of prognostic factors and surgical outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(7):1283-90.
108. Lundqvist L, Stenlund H, Laurell G, Nylander K. The importance of stromal inflammation in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41(5):379-83.
109. Rodrigues RM, Bernardo VG, Da Silva SD, Camisasca DR, Faria PA de S, Dias FL, et al. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci.* 2020;28:e20190198.
110. Okuyama K, Suzuki K, Yanamoto S, Naruse T, Tsuchihashi H, Yamashita S, et al. Anaplastic transition within the cancer microenvironment in early-stage oral tongue squamous cell carcinoma is associated with local recurrence. *Int J Oncol.* 2018; 53(4):1713-20.
111. Dayan D, Salo T, Salo S, Nyberg P, Nurmenniemi S, Costea DE, et al. Molecular crosstalk between cancer cells and tumor microenvironment components suggests potential targets for new therapeutic approaches in mobile tongue cancer. *Cancer Med.* 2012;1(2):128-40.
112. Vered M, Dobriyan A, Dayan D, Yahalom R, Talmi YP, Bedrin L, et al. Tumor-host histopathologic variables, stromal myofibroblasts and risk score, are significantly associated with recurrent disease in tongue cancer. *Cancer Sci.* 2010;101(1):274-80.
113. Kelner N, Rodrigues PC, Bufalino A, Fonseca FP, Santos-Silva AR dos, Miguel MCC, et al. Activin A immunoexpression as predictor of occult lymph node metastasis and overall survival in oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015;37(4):479-86.

114. Luksic I, Suton P, Manojlovic S, Virag M, Petroveckii M, Macan D. Significance of myofibroblast appearance in squamous cell carcinoma of the oral cavity on the occurrence of occult regional metastases, distant metastases, and survival. *International J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(9):1075-80.
115. Nóbrega T-D, Queiroz S-I-M-L, Santos E-M, Costa A-L-L, Pereira-Pinto L, de Souza L-B. Clinicopathological evaluation and survival of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(5):e579-87.
116. Mafra RP, Serpa MS, Lima KC de, Silveira ÉJD da, Souza LB de, Pinto LP. Immunohistochemical analysis of lymphatic vessel density and mast cells in oral tongue squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(12):2234-9.
117. Manjula M, Angadi PV, Priya NK, Hallikerimath S, Kale AD. Assessment of morphological parameters associated with neural invasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019;23(1):157.
118. Almangush A, Bello IO, Coletta RD, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kauppila JH, et al. For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Arch.* 2015;467(1):39-46.
119. Zhang Y-Y, Wang D-C, Su J-Z, Jia L-F, Peng X, Yu G-Y. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. *Head Neck.* 2017;39(11):2276-82.
120. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2017;82:115-27.
121. Paderno A, Morello R, Piazza C. Il carcinoma della lingua nei giovani: revisione della letteratura. *Acta Otorhinolaryngol Italica.* 2018;(3):175–80.
122. Wong Y-K, Tsai W-C, Lin J-C, Poon C-K, Chao S-Y, Hsiao Y-L, et al. Socio-demographic factors in the prognosis of oral cancer patients. *Oral Oncol.* 2006; 42(9):893-906.
123. Jia J, Jia M-Q, Zou H-X. Lingual lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and the floor of the mouth. *Head Neck.* 2018;40(11):2383-8.
124. Kim K, Choi KY, Kim JH, Park IS, Rho YS, Lee DJ. Base of tongue cancer-is it tongue cancer located at the base of the tongue, or is it a type of lingual tonsil cancer? The perspective from a genomic analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(7):846-53.
125. Hammarstedt L, Lu Y, Marklund L, Dalianis T, Munck-Wikland E, Ye W. Differential survival trends for patients with tonsillar, base of tongue and tongue cancer in Sweden. *Oral Oncol.* 2011;47(7):636-41.
126. Krishnatreya M, Nandy P, Rahman T, Sharma JD, Das A, Katak AC, et al. Characteristics of oral tongue and base of the tongue cancer: a hospital cancer registry based analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(4):1371-4.

127. Jehn P, Dittmann J, Zimmerer R, Stier R, Jehn M, Gellrich N-C, et al. Survival rates according to tumour location in patients with surgically treated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2019;39(5):2527-33.
128. Zhang L, Zhou X, Yao X, Wu Y, Zhang Q, Zhang L. Oral tongue cancer patients show a better overall survival than base of tongue cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):341-6.
129. Roed-petersen B, Renstrup G. A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand.* 1969;27(6):681-95.
130. Han MW, Lee JC, Kim YM, Cha HJ, Roh J-L, Choi S-H, et al. Epithelial-mesenchymal transition: clinical implications for nodal metastasis and prognosis of tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1):80-6.
131. Domingueti C-B, Janini J-B-M, Paranaíba L-M-R, Lozano-Burgos C, Olivero P, González-Arriagada W-A. Prognostic value of immunoexpression of CCR4, CCR5, CCR7 and CXCR4 in squamous cell carcinoma of tongue and floor of the mouth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019;24(3):e354-63.
132. Balasundaram P, Singh MK, Dinda AK, Thakar A, Yadav R. Study of β -catenin, E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma with and without lymph node metastases. *Diagn Pathol.* 2014;9:145.
133. Gontarz M, Wyszynska-Pawelec G, Zapała J, Czopek J, Lazar A, Tomaszewska R. Immunohistochemical predictors in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E747-753.
134. Cohen Goldemberg D, de Araújo LHL, Antunes HS, de Melo AC, Santos Thuler LC. Tongue cancer epidemiology in Brazil: incidence, morbidity and mortality. *Head Neck.* 2018;40(8):1834-44.
135. Thiagarajan S, Nair S, Nair D, Chaturvedi P, Kane SV, Agarwal JP, et al. Predictors of prognosis for squamous cell carcinoma of oral tongue: squamous cell carcinoma of oral tongue. *J Surg Oncol.* 2014;109(7):639-44.
136. Liu P-F, Kang B-H, Wu Y-M, Sun J-H, Yen L-M, Fu T-Y, et al. Vimentin is a potential prognostic factor for tongue squamous cell carcinoma among five epithelial–mesenchymal transition-related proteins. *PLoS One* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 30 de mayo de 2020];12(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453552/>
137. Ding L, Zhang Z, Shang D, Cheng J, Yuan H, Wu Y, et al. α -Smooth muscle actin-positive myofibroblasts, in association with epithelial-mesenchymal transition and lymphogenesis, is a critical prognostic parameter in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(5):335-43.

138. Bello IO, Vered M, Dayan D, Dobriyan A, Yahalom R, Alanen K, et al. Cancer-associated fibroblasts, a parameter of the tumor microenvironment, overcomes carcinoma-associated parameters in the prognosis of patients with mobile tongue cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(1):33-8.
139. Bautista MA, Enríquez LE, Rueda AM. Programa Detección temprana de desórdenes potencialmente malignos dirigido a estudiantes de Odontología de la Universidad Santo Tomás [Internet]. [Bucaramanga]: Universidad Santo Tomás; 2016 [citado 18 de julio de 2020]. Disponible en: <https://repository.usta.edu.co/bitstream/handle/11634/9473/BautistaMayraAlejandraEnriquezLuisEduardoRuedaAnnieMichell2016.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
140. Gigliotti J, Madathil S, Makhoul N. Delays in oral cavity cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(9):1131-7.
141. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Wang L, Mehra R, Flieder DB, et al. Increasing time to treatment initiation for head and neck cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Cancer.* 2015;121(8):1204-13.
142. Chen T-C, Wang C-P, Ko J-Y, Yang T-L, Hsu C-W, Yeh K-A, et al. The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2388-95.
143. Fang J, Li X, Ma D, Liu X, Chen Y, Wang Y, et al. Prognostic significance of tumor infiltrating immune cells in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2017; 17(1):375.
144. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42(3):229-39.
145. Jones HB, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral Oncol.* 2009;45(1):10-5.
146. Chi AC, Katabi N, Chen H-S, Cheng Y-SL. Interobserver variation among pathologists in evaluating perineural invasion for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2016;10(4):451-64.
147. Aivazian K, Ebrahimi A, Low T-HH, Gao K, Clifford A, Shannon K, et al. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: quantitative subcategorisation of perineural invasion and prognostication. *J Surg Oncol.* 2015;111(3):352-8.
148. Afrem MC, Mărgăritescu C, Crăițoiu MM, Ciucă M, Șarlă CG, Cotoi OS. The immunohistochemical investigations of cadherin «switch» during epithelial-mesenchymal transition of tongue squamous cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3 Suppl):1049-56.
149. Thangaraj SV, Shyamsundar V, Krishnamurthy A, Ramani P, Ganesan K, Muthuswami M, et al. Molecular portrait of oral tongue squamous cell carcinoma shown by integrative meta-analysis of expression profiles with validations. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156582.

150. Luo S-L, Xie Y-G, Li Z, Ma J-H, Xu X. E-cadherin expression and prognosis of oral cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(6):5533-7.
151. Cruz MCFN da, Pereira ALA, Lopes FF, Nonaka CFW, Silva RR da, Freitas R de A, et al. Immunohistochemical expression of E-cadherin and CD44v6 in squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue. *Braz Dent J.* 2009;20(1):64-9.
152. Mahomed F, Altini M, Meer S. Altered E-cadherin/beta-catenin expression in oral squamous carcinoma with and without nodal metastasis. *Oral Dis.* 2007;13(4):386-92.
153. Zhou J, Tao D, Xu Q, Gao Z, Tang D. Expression of E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):3150-4.
154. Balasundaram P, Singh MK, Dinda AK, Thakar A, Yadav R. Study of β -catenin, E-cadherin and vimentin in oral squamous cell carcinoma with and without lymph node metastases. *Diagn Pathol.* 2014;9:145.
155. Sgaramella N, Wilms T, Boldrup L, Loljung L, Gu X, Coates PJ, et al. Ethnicity based variation in expression of E-cadherin in patients with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Oncol Lett.* 2018;16(5):6603-7.
156. Mäkinen LK, Häyry V, Atula T, Haglund C, Keski-Säntti H, Leivo I, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-2, -8, -9, and -13 in oral tongue cancer. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(5):394-9.
157. Fan H-X, Li H-X, Chen D, Gao Z-X, Zheng J-H. Changes in the expression of MMP2, MMP9, and ColIV in stromal cells in oral squamous tongue cell carcinoma: relationships and prognostic implications. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012;31(1):90.
158. Ciucă FI, Mărășescu PC, Matei M, Florescu AM, Mărgăritescu C, Demetrian AD, et al. The prognostic value of CXCR4, MMP-2 and MMP-9 in tongue squamous carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(1):59-68.
159. Zhou B, Chen W-L, Wang Y-Y, Lin Z-Y, Zhang D-M, Fan S, et al. A role for cancer-associated fibroblasts in inducing the epithelial-to-mesenchymal transition in human tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(8):585-92.
160. Coletta RD, Salo T. Myofibroblasts in oral potentially malignant disorders: is it related to malignant transformation? *Oral Dis.* 2018;24(1-2):84-8.
161. Liao J, Zhou B, Zhuang X, Zhuang P, Zhang D, Chen W. Cancer-associated fibroblasts confer cisplatin resistance of tongue cancer via autophagy activation. *Biomed Pharmacother.* 2018; 97:1341-8.
162. Almangush A, Bello IO, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, et al. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head Neck.* 2014;36(6):811-8.
163. Sundquist E, Kauppila JH, Veijola J, Mroueh R, Lehenkari P, Laitinen S, et al. Tenascin-C and fibronectin expression divide early stage tongue cancer into low- and high-risk groups. *Br J Cancer.* 2017;116(5):640-8.

164. Kellermann MG, Sobral LM, Silva SD da, Zecchin KG, Graner E, Lopes MA, et al. Myofibroblasts in the stroma of oral squamous cell carcinoma are associated with poor prognosis. *Histopathology*. 2007;51(6):849-53.
165. Li H, Zhang J, Chen S-W, Liu L, Li L, Gao F, et al. Cancer-associated fibroblasts provide a suitable microenvironment for tumor development and progression in oral tongue squamous cancer. *J Transl Med* [Internet]. 21 de junio de 2015 [citado 20 de junio de 2020];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475624/>
166. Lin N-N, Wang P, Zhao D, Zhang F-J, Yang K, Chen R. Significance of oral cancer-associated fibroblasts in angiogenesis, lymphangiogenesis, and tumor invasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(1):21-30.