



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



### **Paredes Rodríguez, Víctor Manuel**

Máster en Cirugía Bucal e Implantología. Profesor Colaborador Honorífico. Departamento de Estomatología III. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

**Cecilia Murga, Roberto**  
Licenciado en Odontología. Universidad Rey Juan Carlos. Especialista universitario en Medicina Oral. Universidad Complutense de Madrid.

**González Serrano, José**  
Licenciado en Odontología. Universidad Rey Juan Carlos. Especialista universitario en Medicina Oral. Universidad Complutense de Madrid.

### **García-Riart Monzón, Mariano**

Licenciado en Odontología. Especialista universitario en Medicina Oral. Universidad Complutense de Madrid.

### **López-Quiles Martínez, Juan**

Profesor Contratado Doctor. Departamento de Estomatología III. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

### **Gonzalo Hernández Vallejo**

Profesor Titular. Departamento de Estomatología III. Director del Postgrado de Especialista en Medicina Oral. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

### **Indexada en / Indexed in:**

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

### **Correspondencia:**

Víctor Manuel Paredes Rodríguez  
Dpto. de Estomatología III.  
Facultad de Odontología. UCM.  
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid.  
doctorvictorparedes@hotmail.com  
Tel.: 691 520 646

Fecha de recepción: 9 de marzo de 2015.  
Fecha de aceptación para su publicación:  
8 de mayo de 2015.

# BIOMARCADORES SALIVALES COMO MEDIO DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y CÁNCER ORAL

*Paredes Rodríguez, V. M., Cecilia Murga R., González Serrano, J., López-Quiles Martínez, J., Hernández Vallejo, G. Biomarcadores salivales como instrumento diagnóstico para la detección de lesiones potencialmente malignas y cáncer oral. Cient. Dent. 2015; 12; 2: 111-115.*

## RESUMEN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más común en la cavidad oral, estando precedido muchas veces de una lesión potencialmente maligna. Su diagnóstico se basa en el examen anatomopatológico de una biopsia. Sin embargo, su detección temprana es crucial para un buen pronóstico. Es por ello que actualmente se están buscando nuevas técnicas para su diagnóstico precoz como la citología exfoliativa, la tinción con azul de toluidina, técnicas de luminiscencia o los biomarcadores salivales. Esta revisión de la literatura trata de resumir los biomarcadores salivales empleados para el diagnóstico de lesiones potencialmente malignas y del cáncer oral. Los biomarcadores son sustancias químicas que pueden medirse objetivamente con el fin de diagnosticar, evaluar respuesta a un tratamiento o recidiva de una enfermedad. Se han detectado más de 30 biomarcadores salivales potenciales para la detección precoz del COCE. Aunque se necesitan más estudios, la combinación de varios biomarcadores puede ser clave en futuras investigaciones.

## PALABRAS CLAVE

Biomarcadores salivales; Leucoplasia; Carcinoma oral.

## SALIVARY BIOMARKERS AS A DIAGNOSTIC TOOL FOR THE DETECTION OF POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS AND ORAL CANCER

## ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm in the oral cavity and it is often preceded by a potentially malignant disorder. The diagnosis is based on pathological examination of a biopsy. However, early detection is crucial for a good prognosis. That is why new techniques are being developed for an early diagnosis as exfoliative cytology, staining with toluidine blue, luminescence techniques or salivary biomarkers. This literature review summarizes the salivary biomarkers used for the diagnosis of potentially malignant disorders and oral cancer. Biomarkers are chemicals that can be objectively measured to diagnose, assess response to treatment or recurrence of disease. More than 30 potential salivary biomarkers have been detected for an early detection of OSCC. Although further studies are needed, the combination of several biomarkers may be essential in future researches.

## KEY WORDS

Salivary biomarkers; Leukoplakia; Oral carcinoma.

## INTRODUCCIÓN

La saliva es una secreción compleja que proviene en un 93% de glándulas salivales mayores y en un 7% de las menores y está compuesta en un 99% por agua y en un 1% por compuestos orgánicos e inorgánicos<sup>1,2</sup>.

Diversas moléculas que no son constituyentes de la saliva pueden llegar a ella mediante diferentes rutas, atravesando el epitelio de la mucosa o por el líquido crevicular<sup>1</sup>. Estas características son útiles para analizar sustancias en saliva que permiten la detección de ciertas enfermedades, examinar la concentración de un fármaco o detectar la presencia de drogas<sup>2-4</sup>.

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la forma más común de cáncer de cabeza y cuello<sup>5</sup>, muriendo en todo el mundo 70.000 personas cada año<sup>6</sup>. La mayor parte de los COCE evolucionan de lesiones potencialmente malignas (LPM) orales como: leucoplasia, eritroplasia, liquen plano, fibrosis submucosa, queilitis actínica o palatitis nicotínica<sup>7-10</sup>.

El momento del diagnóstico es de especial interés en este tipo de cáncer. Si es diagnosticado en un estadio temprano (T1), la tasa de supervivencia a los cinco años asciende por encima del 80%<sup>5</sup>. Se realiza principalmente con la toma de una biopsia y su estudio anatomopatológico. Sin embargo, han surgido nuevos métodos en los últimos años, como la citología exfoliativa, la tinción con azul de toluidina o técnicas de luminiscencia<sup>11-13</sup>.

Se está intentando analizar la saliva en búsqueda de moléculas que ayuden al diagnóstico de enfermedades en el campo de la oncología oral. El diagnóstico con biomarcadores es una técnica que se aplica en otros cánceres de diferentes partes del cuerpo. Es por ello que la detección de biomarcadores salivales parece un campo prometedor para el diagnóstico precoz del COCE.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la literatura sobre los biomarcadores salivales utilizados en el diagnóstico de LPMs y cáncer oral.

## ¿QUÉ SON LOS BIOMARCADORES?

Los biomarcadores son sustancias químicas que pueden medirse objetivamente con el fin de diagnosticar, evaluar respuesta a un tratamiento o recidiva de una enfermedad. En la oncología oral, los biomarcadores pueden ser analizados mediante tres técnicas: histoquímica en muestras de tejido, análisis del suero o análisis en saliva. Las células displásicas y cancerígenas expresan de manera alterada ciertos genes y proteínas, hecho que puede utilizarse para detectar si una LPM ha sufrido una transformación maligna.

El COCE, al ser un tumor epitelial y superficial, se encuentra en íntimo contacto con la saliva y sus alteraciones bioquímicas se reflejan en ella. La saliva presenta ventajas sobre otros fluidos como la accesibilidad y facilidad de recolección,

método no invasivo, menor cantidad de biomoléculas y menor complejidad de análisis<sup>14</sup>.

Los biomarcadores para la detección precoz del cáncer deben seguir los siguientes criterios<sup>14</sup>:

- 1- Ser medidos de manera objetiva.
- 2- Poder ser medidos en muestras pequeñas.
- 3- Estar alterados en tejidos de alto riesgo pero no en tejidos normales.
- 4- La alteración debe poder detectarse en estadios tempranos de la enfermedad.

El primer biomarcador encontrado en saliva fue el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) para el cáncer de mama<sup>6</sup>. Aunque actualmente los marcadores más utilizados en investigaciones con saliva son proteínas, también se analizan otras moléculas como ADN o ARN. Los biomarcadores potenciales para COCE en saliva son más de 30 (Tabla 1)<sup>15</sup>.

TABLA 1. BIOMARCADORES POTENCIALES PARA LA DETECCIÓN DE LPM Y COCE

Biomarcador	Proteína	ADN / ARN
Antígeno de cáncer 125 (CA125)	X	
Catalasa	X	
CD44	X	X
CD59	X	
Cyfra 21-1	X	
Endotelina - 1 (ET-1)	X	X
Glutacion	X	
Interleucina-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )	X	
Interleucina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	X	X
Interleucina-6 (IL-6)	X	X
Interleucina-8 (IL-8)	X	X
Proteína de unión Mac-2	X	
MRP14	X	
Anticuerpos p53	X	
Proteína de unión de calcio S100	X	
Telomerasa	X	X
Factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF $\alpha$ )	X	X
Transferrina	X	
$\alpha$ -Amilasa	X	
$\beta$ -Fibrina	X	
Hipermetilación promotor ADN		X
Proteína fosfatasa dual específica 1 (DUSP1)		X
HA3		X
SOD	X	
Lactato deshidrogenasa (LDH)	X	
OAZ		X
S100P		X
SAT		X

De todos ellos, los biomarcadores más estudiados son las citoquinas proinflamatorias.

Estudios anteriores con células humanas de COCE in vitro demuestran un aumento de citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF)<sup>15</sup>.

Hay evidencia de que estas citoquinas están producidas de manera poco regulada en el COCE y que participan en el crecimiento celular, invasión, interrupción de la supresión tumoral, respuesta inmune y supervivencia de las células alteradas<sup>15</sup>.

## CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Rhodus y cols., encontraron un aumento estadísticamente significativo en la concentración de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  al comparar muestras de saliva de pacientes con LPM y sujetos sanos (Tabla 2)<sup>15</sup>.

TABLA 2. NIVELES DE CITOQUINAS EN SALIVA (PG/ML)<sup>15</sup>

	Control	LPM	COCE
TNF- $\alpha$	3,0	10,5	28,9
IL-1	173,2	255,1	454,4
IL-6	1,4	70,8	88,2
IL-8	1580	1918,2	3154,1

St. John y cols., analizaron la concentración de IL-6 e IL-8 y de sus respectivos ARNm en saliva y suero de pacientes con COCE comparándolos con sujetos control. Encontraron un aumento significativo en IL-8 en saliva y de IL-6 en suero que concordaba con el análisis de los ARNm. Establecieron que la combinación del análisis de IL-8 en saliva e IL-6 en suero tenía una sensibilidad del 99% y una especificidad del 90%<sup>16</sup>.

Brailo y cols., muestran un aumento de la concentración de IL-6 y TNF- $\alpha$  en pacientes con leucoplasia al compararlos con sujetos sin lesiones orales. Sin embargo, no consiguen relacionar el aumento de estas moléculas con un mayor tamaño de la lesión o una localización de mayor riesgo. Tampoco con el consumo de tabaco<sup>17</sup>.

Sharma y cols., analizaron la concentración de IL-6 en saliva comparando pacientes con leucoplasia y enfermedad periodontal, pacientes únicamente con enfermedad periodontal y sujetos sanos. Observaron un aumento estadísticamente significativo en el primer grupo de estudio mayor que el segundo y ambos mayores que el grupo control. Encuentran un aumento de la IL-6 salival en pacientes fumadores de los tres grupos. Además, observaron una relación directamente proporcional entre el grado de displasia y la concentración de IL-6<sup>18</sup>.

Katakura y cols., analizaron las citoquinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 salivales en pacientes con COCE (T1 y T2) y sujetos sanos. Encontraron un aumento significativo en el nivel de IL-1 $\beta$  e IL-6. Detectaron un aumento de IL-8 aunque no fue estadísticamente significativo. En todos los sujetos sanos la concentración salival de IL-6 fue de 0; por tanto, sugieren que esta citoquina sería la más válida para la detección de COCE. Por el contrario, no pudieron relacionar el estado clínico de la enfermedad y una mayor o menor concentración de citoquinas<sup>19</sup>.

Brinkmann y cols., realizaron un estudio en población serbia con COCE dividido entre estadios iniciales (T1 y T2) y estadios avanzados (T3 y T4), en comparación con sujetos sanos. Para ello analizaron tres proteínas (IL-1 $\beta$ , IL-8 y M2BP) y seis ARNm (IL-1 $\beta$ , IL-8, SAT1, S100P, DUSP1 y OAZ1). Todas las proteínas y cuatro de los marcadores de transcripción ARNm (IL-1 $\beta$ , IL-8, STAT1 y DUSP1) estaban aumentados y eran capaces de discriminar entre sujetos sanos y enfermos. La combinación más satisfactoria fue IL-1 $\beta$  + ARNm STAT1 + ARNm DUSP1, que lograba una sensibilidad del 89% y una especificidad del 78%<sup>20</sup>.

En otro estudio, Brailo y cols., analizaron la concentración salival y sérica de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en pacientes con leucoplasia, pacientes con COCE y grupo control. Encontraron un aumento de la concentración de IL-1 $\beta$  en pacientes con COCE en comparación a los otros dos grupos y una disminución en su concentración en pacientes con leucoplasia comparados con el grupo control. La concentración salival de IL-6 fue significativamente mayor en pacientes con COCE que en los otros dos grupos. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a la concentración de TNF- $\alpha$  en ningún grupo estudiado. Tampoco observaron diferencias entre pacientes fumadores y no fumadores<sup>21</sup>.

Los estudios con citoquinas proinflamatorias son prometedores, aunque no hay un consenso sobre cual o cuales resultan más fiables para su utilización en clínica. El incremento de las citoquinas en saliva puede reflejar la transformación de una leucoplasia en COCE. Debe esclarecerse si el incremento de estos marcadores ocurre antes de que el cáncer sea clínicamente evidente y si pueden ser utilizadas para la monitorización de LPM. Para ello se necesita un mayor número de estudios<sup>21</sup>.

## OTROS BIOMARCADORES SALIVALES

Nagler y cols., analizaron en saliva los seis biomarcadores tumorales que más frecuentemente habían sido investigados en suero de pacientes con COCE. Estos son: Cyfra 21-1, antígeno polipeptídico tisular específico (TPS), antígeno carcinoembriogénico (CEA), antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC), antígeno de cáncer 125 (CA125) y antígeno de cáncer 19-9 (CA19-9). Al comparar pacientes sanos y pacientes con COCE observaron un incremento significativo, de hasta el 400%, en tres de los seis marcadores estudiados en saliva de pacientes con cáncer oral. Mostraron que el análisis de los tres biomar-

cadores que encontraron más elevados presentaban una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo estaban en un rango de 72-75% (Figura)<sup>22</sup>.

Pickering y cols., realizaron un estudio piloto analizando la endotelina 1 (ET-1), un péptido vasoactivo sintetizado por queratinocitos en condiciones normales y sobreproducido por células tumorales de carcinomas de próstata, pulmón, mama y colon. La concentración de ET-1 fue significativamente mayor (3'5 veces) en saliva de pacientes con COCE. Encontraron una sobreexpresión del ARNm de ET-1 en 8 de los 10 casos de cáncer y la inmunohistoquímica reveló una tinción citoplasmática homogénea de las células tumorales para ET-1. Creen que el incremento en ET-1 en saliva de pacientes con COCE se debe a una mayor secreción por parte de las células tumorales que están en contacto con la cavidad oral, no obstante, no pueden relacionar una mayor superficie de exposición con la concentración de ET-1. Los niveles de ET-1 varían mucho en fluidos corporales por procesos fisiológicos o enfermedades como insuficiencia cardíaca o fibrosis quística, no ocurre así en saliva, donde la ET-1 es estable y fácil de analizar<sup>23</sup>.

Cheng y cols., evaluaron la concentración de ET-1 en saliva de pacientes con COCE y pacientes sanos para compararlos con pacientes en riesgo de desarrollar cáncer oral: pacientes con liquen plano oral activo, liquen plano en remisión y pacientes con historia de COCE. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con COCE y los sanos o con liquen. No encontraron diferencias significativas entre pacientes con COCE activo y COCE en remisión. Por tanto, ET-1 es un buen biomarcador para monitorizar pacientes de alto riesgo y detectar transformaciones malignas. Sin embargo, ET-1 no es un buen biomarcador para la monitorización de recurrencias en pacientes tratados de COCE<sup>24</sup>.

Franzmann y cols., analizaron el marcador CD44, una glicoproteína transmembrana implicada en la adhesión entre células y diferentes componentes de la matriz extracelular. En un epitelio normal, CD44 solo es expresado en la capa basal, en cambio, el 90% de los tejidos con displasia epitelial o COCE presentan una sobreexpresión de CD44 en todas las capas del epitelio. Además, hay estudios que demuestran una concentración mayor de hasta 2'5 veces de CD44 en suero de pacientes con cáncer oral al compararlo con sujetos sanos. Compararon pacientes con COCE, sanos y pacientes con afecciones benignas del tracto aerodigestivo superior (faringitis, sinusitis) y observaron un aumento estadísticamente significativo, de hasta 7 veces, en la concentración salival de CD44 en pacientes con cáncer. Estudios prospectivos han revelado que la detección del aumento en la concentración de CD44 se produce previamente a la aparición clínicamente visible de una displasia<sup>25</sup>.

Shetty y cols., investigaron la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), presente en un gran número de células de diferentes órganos y que interviene en el proceso de glucólisis anaeróbica. Hay estudios que encuentran un aumento de la LDH en pacientes con leucemia. Estudios inmunohistoquímicos demuestran una mayor expresión de LDH en biopsias de COCE y de fibrosis submucosa. En su estudio, los autores comparan la concentración salival de LDH entre sujetos sanos, pacientes con leucoplasia y pacientes con COCE, encontrando una concentración significativamente mayor en el segundo y tercer grupo<sup>26</sup>.

Shetty y cols., también estudiaron la enzima superóxido dismutasa (SOD) que actúa a modo de antioxidante absorbiendo los radicales libres. Hay estudios que muestran alteraciones en la concentración sérica de SOD en condiciones malignas<sup>27</sup>. La SOD ha sido propuesta como un tipo de supresor de tumores. En su estudio, analizan la con-

Porcentaje de aumento en pacientes con COCE. \*p<0,05

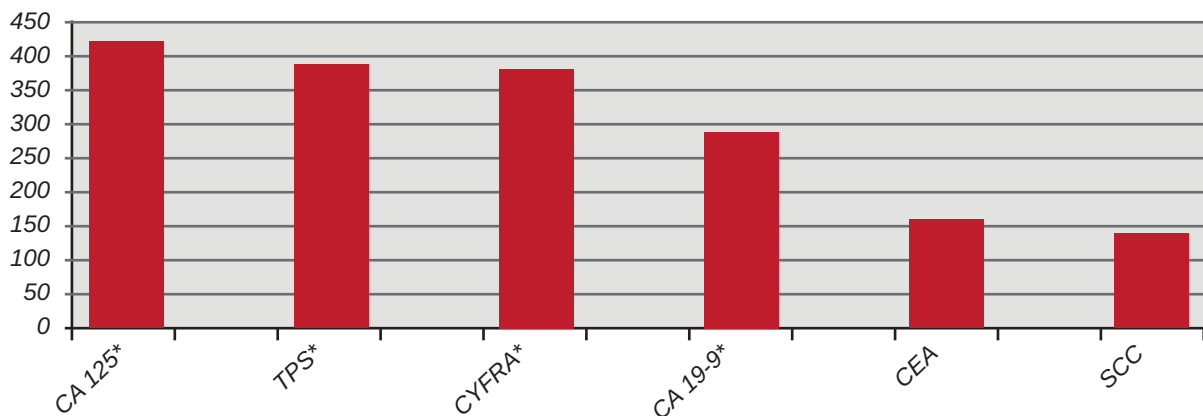


Figura. Porcentaje de aumento de biomarcadores en saliva de pacientes con COCE<sup>22</sup>

centración salival de SOD en pacientes con leucoplasia oral y COCE comparándola con la de sujetos control. Revelan una concentración decreciente en leucoplasia que es más acusada en COCE<sup>27</sup>.

Debido al carácter poco invasivo de la prueba de detección de biomarcadores en saliva, podría en un futuro utilizarse como método auxiliar de diagnóstico, como monitorización entre biopsias en pacientes de riesgo, pacientes con LPM, con motivo de una detección precoz del cáncer oral, incluso antes de que el cambio pueda ser observado clínicamente.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman E, Lamster I. The diagnostic applications of saliva: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 197-212.
2. Llana Puy C. La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: e449-455.
3. Kaufman E, Lamster I, Analysis of saliva for periodontal diagnosis. A review. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 453-465.
4. Miller CS, King C, Langub C, Kryscio R, Thomas M. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: A cross sectional study. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 322-329.
5. Jie W, Guoxiang X, Zengtong Z, Peng S, Yunping Q, Xiaojiao Z y cols. Salivary metabolite signatures of oral cancer and leukoplakia. *Int J Cancer* 2011; 129: 2207-2217.
6. Wong DT. Towards a simple saliva based test for the detection of oral cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 267-272.
7. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16: e306-311.
8. Mishra R. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncol* 2012; 48: 578-584.
9. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317-323.
10. Rajendran R. Oral submucous fibrosis: etiology, pathogenesis and future research. *Bull World Health Organ*. 1994; 72: 985-996.
11. Seijas-Naya F, García Carnicero T, Gándara Vila P, Couso Folgueiras E, Pérez Sayans M, Gándara Vila R. Aplicaciones de la metodología oral cdx en el diagnóstico de la leucoplasia oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17: 81-86.
12. Epstein JB, Silverman S, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol* 2008; 44: 538-544.
13. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite TM) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratosis. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 541-544.
14. Jia-Yo Wu, Chen Yi, Ho-Ren Chung, Duen-Jeng Wang, Wen-Chien, Sheng-Yang Lee y cols. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2010; 46: 226-231.
15. Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF- $\kappa$ B dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detec Prev* 2005; 29: 42-45.
16. St John MAR, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho CH, Montemagno C y cols. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 929-935.
17. Brailo V, Vučicevic- Boras V, Cekic-Arambasin A, Alajbeg IZ, Milenovic A, Lukac J. The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2006; 42: 370-373.
18. Sharma M, Bairy I, Pai K, Satyamoorthy K, Prasad S, Berkovitz B. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. *Clin Oral Invest* 2011; 15: 705-714.
19. Katakura A, Kamiyama I, Takano N, Shibahara T, Muramatsu T, Ishihara K y cols. Comparison of Salivary Cytokine levels in oral cancer patients and healthy subjects. *Bull Tokyo Dent Coll* 2007; 48: 199-203.
20. Brinkmann O, Kastratovic DA, Dimitrijevic MV, Konstantinovic VS, Jelovac DB, Antic J y cols. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in Serbian population. *Oral Oncol* 2011; 47: 51-55.
21. Brailo V, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Bicina-Lukenda D, Zilic-Alajbeg I, Milenovic A. Salivary and serum interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with leukoplakia and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17: e10-15.
22. Nagler R, Bahar G, Shpitzer T, Feinmesser R. Concomitant analysis of salivary tumor markers- A new diagnostic tool for oral cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3979-3984.
23. Pickering V, Jordan R, Schmidt B. Elevated salivary endothelin levels in oral cancer patients- A pilot study. *Oral oncol* 2007; 43: 37-41.
24. Cheng YL, Rees T, Jordan L, Oxford L, O'Brien J, Chen HS y cols. Salivary endothelin-1 potential for detecting oral cancer in patients with oral lichen planus or oral cancer in remission. *Oral Oncol* 2011; 47: 1122-1126.
25. Franzmann E, Reategui E, Pedroso F, Perras F, Karakullukcu B, Karraway K et al. Soluble CD44 is a potential marker for the early detection of head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1348-1355.
26. Shetty SR, Chadha R, Babu S, Kumari S, Bhat S, Achalli S. Salivary lactate dehydrogenase levels in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: A biochemical and clinicopathological study. *J Can Res Ther* 2012; 8: 123-125.
27. Shetty SR, Babu S, Kumari S, Shetty P, Karikal A, Hedge S. Salivary superoxide dismutase levels in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological study. *Oxid Antioxid Med Sci* 2013; 2: 1-3.

## CONCLUSIÓN

Actualmente se investigan nuevos biomarcadores como ET-1, CD44, LDH o SOD que ofrecen resultados esperanzadores. Aunque se necesitan más estudios, la combinación de varios biomarcadores puede aumentar la validez de la prueba y debe ser considerada para futuros estudios. Se han detectado más de 30 biomarcadores salivales potenciales para la detección precoz del COCE, de los cuales las citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 ofrecen los mejores resultados.