Capacidad diagnóstica de los biomarcadores salivales interleucinas 6 y 8 para el diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cavidad oral

18 min.

El cáncer oral representa el 3% de todos los tipos de cáncer, ocupando el sexto lugar más común en el mundo y de éstos el 90% corresponden a carcinoma de células escamosas de cavidad oral (CCECO). Los biomarcadores salivales constituyen un método sencillo, no invasivo y de bajo costo para la detección precoz de CCECO. En el siguiente trabajo les presentamos un estudio sobre los marcadores salivales que resultan una alternativa de gran capacidad para el diagnóstico precoz de CCECO.

Salvatierra Cáceres E*,
Salinas Rodríguez J*,
Hidalgo Rivas A**,
Sánchez Astorga M***

* Cirujano Dentista. Universidad de Talca. Chile.
** PhD, Departamento de Estomatología, Escuela Odontología. Universidad de Talca. Talca. Chile.
*** MSc, Departamento de Estomatología, Escuela Odontología. Universidad de Talca. Chile.
Avances en Odontoestomatología Vol. 33 - Núm. 2 - 2017

Elba Salvatierra Cáceres
Escuela de Odontología. Universidad de Talca
Avenida Lircay, s/n
Talca. Chile
E-mail: gsalvatierracaceres@gmail.com

Resumen

Introducción: El cáncer oral ocupa el sexto lugar entre los distintos tipos de cáncer y más del 90% corresponden al carcinoma de células escamosas de cavidad oral (CCECO). A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la tasa de supervivencia es baja debido a su diagnóstico tardío. Se han descrito técnicas alternativas al tradicional método de biopsia e histopatología, entre ellas, el uso de biomarcadores salivales. Las interleucinas-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8) se sugieren como potenciales biomarcadores salivales para la detección precoz del cáncer. La presente revisión bibliográfica evaluó la capacidad diagnóstica de la IL-6 e IL- 8 en el diagnóstico precoz de CCECO.
Revisión: Los biomarcadores salivales constituyen un método sencillo, no invasivo y de bajo costo para la detección precoz de CCECO. Se pueden utilizar en todas las etapas del cáncer, desde etapas precancerosas hasta metástasis. Existen diversos tipos de biomarcadores, dentro del grupo de las citoquinas, la IL-6 e IL-8 son citoquinas proinflamatorias que favorecen la carcinogénesis al promover la proliferación, generación de radicales libres, la supervivencia celular y la angiogénesis. Su capacidad diagnóstica para la detección de CCECO se basa en que incrementan significativamente su concentración salival en presencia de la patología. Además poseen alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar este cáncer.
Conclusiones: Los biomarcadores salivales, IL-6 e IL-8, se consideran alternativas no invasivas de gran capacidad diagnóstica para el diagnóstico precoz de CCECO debido al incremento significativo de su concentración y altos valores de sensibilidad y especificidad.
Palabras clave: Capacidad diagnóstica, biomarcadores salivales, interleucina-6, interleucina-8, carcinoma de células escamosas de cavidad oral.

Introducción

El cáncer oral representa el 3% de todos los tipos de cáncer, ocupando el sexto lugar más común en el mundo y de éstos el 90% corresponden a carcinoma de células escamosas de cavidad oral (CCECO) (1). Cada año se diagnostican en el mundo más de 575.000 casos y aunque varían entre las diferentes poblaciones, su prevalencia se ha incrementado en los países en desarrollo (2).

Actualmente, la incidencia más alta y las tasas de supervivencia más bajas de CCECO se registran en la India, Taiwán, Pakistán y Hungría (3). En Chile, la morbilidad por cáncer oral y faríngeo es aproximadamente 1,6% del total de todos los cánceres y se observa en una relación hombres-mujeres 2,3:1 (4). Además, según reportes de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, la incidencia nacional de cáncer oral y de labio es de 1,2 por cada 100.000 habitantes (5).

A pesar de numerosos avances diagnósticos y terapéuticos, la tasa de supervivencia a los cinco años de los pacientes con CCECO continúa siendo desfavorable, entre el 50 al 65%, debido principalmente a la tardanza en el diagnóstico (3).

Se han descrito diversas técnicas de detección alternativas al método tradicional de biopsia y examen histopatológico,

buscando que sean eficaces en el diagnóstico precoz, entre ellas, el uso de biomarcadores salivales (6).

Se han reportado más de cien biomarcadores salivales en la literatura para diagnosticar CCECO y se han propuesto las interleucinas-6 y 8 (IL-6) (IL-8) debido a su gran capacidad diagnóstica.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CAVIDAD ORAL

El CCECO corresponde a una neoplasia maligna derivada del epitelio plano estratificado de la mucosa oral, de gran invasividad, baja supervivencia y mal pronóstico (7). Se localiza con mayor frecuencia en el labio inferior, bordes laterales de la lengua y piso de boca (8).

Entre los factores ambientales de riesgo más comunes para el desarrollo de CCECO, está el consumo de tabaco y alcohol (9). Existe 5 a 25 veces mayor probabilidad de desarrollar este cáncer en sujetos fumadores pesados en comparación con los no fumadores (10). El consumo de alcohol aumenta de forma independiente el riesgo de desarrollar CCECO y al combinarse con el hábito de tabaquismo, por un efecto sinérgico, lo incrementan en 15 veces (9).

Otros factores de riesgo son: la edad, ya que el 90% de personas diagnosticadas con CCECO es mayor de 45 años; la dieta, en relación a nutrientes y hábitos alimenticios; pacientes inmunosuprimidos por enfermedades como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus papiloma humano (VPH); exposición a la radiación ultravioleta (UV), infecciones y factores genéticos (11-14).

Entre los factores de riesgo para desarrollar CCECO, la inflamación crónica ha adquirido una especial relevancia, pues genera las condiciones para el desarrollo de una lesión neoplásica. El vínculo entre el cáncer y la inflamación se debe a la producción de factores de transcripción específicos que tienen la capacidad de expresar genes comunes, tanto para la regulación de mediadores inflamatorios como para la regulación de células cancerosas (15).

INFLAMACIÓN CRÓNICA COMO FACTOR ETIOLÓGICO DE CCECO

La inflamación corresponde a un proceso normal de respuesta tisular, constituido por una serie de fenómenos moleculares, celulares y vasculares producidos frente a agresiones físicas, químicas o biológicas, desencadenando una reacción defensiva inmediata. Las células inflamatorias pertenecientes al sistema inmune, tienden a la destrucción del agente agresivo llegando rápidamente al sitio de la agresión, utilizando para ello la angiogénesis. Esta última, además aporta nutrición y los elementos para la reparación de los tejidos (16).

Todos estos procesos son autolimitados y muy controlados, pero si los tejidos

se ven agredidos de manera continua y durante un largo periodo, se desarrolla una inflamación de tipo crónica. Si este proceso crónico se extiende o no es regulado, favorece el riesgo de producir cáncer (16).

Actualmente, se estima que alrededor del 25% de los tumores malignos en humanos se vinculan estrechamente con procesos de inflamación crónica previos (17). Algunos tipos de cáncer confirman la estrecha relación con la inflamación, entre ellas: la inflamación crónica por helycobacter pylori, asociado al cáncer gástrico; inflamación por virus hepatitis B o C y cáncer hepatocelular; pancreatitis crónica y cáncer pancreático, entre otras (18).

En el caso de CCECO, existen dos corrientes que describen cómo la inflamación crónica lo puede generar. Por un lado, la activación de oncogenes, el reordenamiento cromosómico y la inactivación de genes supresores de tumores, impulsan a las células normales a producir mediadores de la inflamación. Estos mediadores permiten un microambiente inflamatorio sin necesidad de existir una condición inflamatoria subyacente. Por otro lado, los estados inflamatorios o infecciosos crónicos establecen por sí mismos un microambiente inflamatorio que favorece el riesgo tumoral (19).

El desarrollo de CCECO se produce porque componentes de la inflamación como citoquinas, quimioquinas y prostaglandinas, activan factores de transcripción. Estos factores de transcripción, por un lado regulan el proceso inflamatorio, mientras que por el otro promueven o inhiben el desarrollo de un tumor. Se ha demostrado que los mediadores inflamatorios como el factor nuclear kappa B (NF-kappaB), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las vías de prostaglandinas, genes supresores de tumores como el p53 y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, participan ampliamente en la carcinogénesis de CCECO (20).

INTERLEUCINAS

Las interleucinas (IL) son un conjunto de citoquinas, cuyas funciones fisiológicas son regular la activación, diferenciación, proliferación y quimiotaxis de las células del sistema inmune. Las IL también activan anticuerpos y regulan a otras citoquinas (21).

Se ha investigado la expresión de múltiples IL en diversos tipos de cáncer. Por ejemplo, en el cáncer gástrico, la infección por helicobacter pylori induce la expresión de la IL-1 beta, que disminuye la secreción de ácido gástrico causando atrofia de la mucosa estomacal (22) y de IL-8, potente promotor de la angiogénesis (23).

En el cáncer cervicouterino, el virus papiloma humano genera la expresión de las IL-4, IL-6 e IL-10, (24, 25); en el cáncer pulmonar, la inflamación crónica provocada por la exposición al humo del tabaco genera la expresión de las IL-2, IL-6, IL-8 e IL-22 (26, 27); en el cáncer de colon la IL-1, IL-9, IL-17 e IL-22 se expresan comúnmente entre muchos otros ejemplos (28, 29).

En CCECO se expresan mayormente las IL-1 alfa y beta, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10 (30). Estas IL favorecen la carcinogénesis en las células epiteliales, al promover la generación de radicales libres, la supervivencia e infiltración celular y la angiogénesis. Además, estas IL inhiben la apoptosis y a los genes supresores de tumores, favoreciendo la proliferación celular (31, 32).

MECANISMO DE CARCINOGÉNESIS DE IL-6 E IL-8 EN CCECO

Las IL-6 y 8 son citoquinas proinflamatorias secretadas principalmente por los macrófagos, células T, endoteliales, dendríticas, epiteliales y fibroblastos. Estas IL son reguladas por el NF-kappa B, quien también regula la expresión de genes en la inmunidad innata y adquirida (33).

La IL-6 activa factores de transcripción como la proteína de unión al potenciador (AP-2), un potente regulador del ciclo celular que a su vez activa a los oncogenes Ras y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (ERB2) e inactiva genes supresores de tumores como p53, favoreciendo el crecimiento celular no controlado. La IL-6 también inicia las vías de señalización fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K/AKT) y la vía de señalización mediada por proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que inhiben la apoptosis, aumentan la proliferación y permiten la supervivencia de células normales y tumorales (34, 35).

La IL-6 estimula la secreción de una gran cantidad de metaloproteinasas (MMP) que degradan componentes de la matriz extracelular, como el colágeno, favoreciendo la infiltración tumoral y la metástasis. Además, las MMP incrementan la angiogénesis, pues al degradarse la matriz extracelular se genera un microambiente permisivo para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (36).

La IL-8 estimula genes que inhiben la actividad de las proteínas denominadas supresores de la señalización de citoquinas (SOCS). A consecuencia de esta supresión, aumentan los factores de transcripción STAT-3 y la actividad de los macrófagos asociados a tumores, favoreciendo la migración de células tumorales (37).

La activación de los STAT-3 también promueve el crecimiento y supervivencia de las células tumorales. Esto debido a que estimula a proteínas reguladoras del ciclo celular como las ciclinas D1/D2 y activa proteínas antiapoptóticas como: leucemia de células mieloide 1 (MCL-1), linfoma de células B gigantes (Bcl-XL) y proteína ligada al cromosoma X (XIAP) (38).

La IL-8 inhibe la expresión de genes supresores de tumores p53 e induce la angiogénesis al activar el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (39).

CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE IL- 6 Y 8 PARA DIAGNOSTICAR CCECO

Un biomarcador tumoral es una sustancia cuya presencia indica un cambio en los procesos celulares. Los biomarcadores pueden ser sustancias producidas habitualmente por las células normales, pero que modifican su concentración de manera consistente, frente a una enfermedad o en respuesta a un proceso neoplásico, o bien, producidas por las propias células cancerígenas. En su mayoría los biomarcadores son proteínas y pueden ser obtenidos de muestras biológicas como suero, orina, líquido cefalorraquídeo o saliva (40).

PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO
NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular
/ Citometría de Flujo
/ Hematología y Hemostasia
/ Inmunoserología
/ Microbiología
/ Química Clínica
/ Endocrinología
/ Virología

OAA
Consultar alcance en www.oaa.org.ar

sysmex

RIQAS

PROGBA CEMIC

cap

STAMBOULIAN LABORATORIO

PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL
4858-7061 al 63
laboratorio@stamboulian.com.ar

Centro de Atención Telefónica
2206-6000

www.stamboulian.com.ar

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

Debido a la gran utilidad de la saliva para diagnosticar CCECO, se propone como un medio de detección relevante para el odontólogo, por su recolección sencilla, no invasiva, de buena aceptación psicológica por el paciente, facilidad de almacenaje y bajo costo (41).

La principal utilidad de los biomarcadores salivales en el diagnóstico precoz de CCECO es identificar la enfermedad incluso antes de que los individuos presenten síntomas o se observen lesiones evidentes, propias de etapas más avanzadas (42).

Las IL-6 y 8 son potenciales biomarcadores ampliamente investigados. En el año 2004, St. John et al. evidenciaron un incremento significativo en los niveles salivales de la IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos, pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles salivales de la IL-6. Numerosas investigaciones le sucedieron con el objetivo de evaluar los niveles salivales de estas IL tanto en CCECO como en lesiones potencialmente malignizantes (44-47).

Rhodus et al. (44) evaluaron los niveles salivales de varias citoquinas, entre ellas las IL-6 y 8. Observaron que existía un incremento significativo en los niveles salivales de todas las citoquinas tanto en sujetos con lesiones potencialmente malignizantes como sujetos con CCECO, en comparación a controles sanos. El estudio de Rhodus et al. es el primero que sugiere a las citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas, como potenciales biomarcadores diagnósticos para el CCECO.

Vuciceviæ Boras et al. (45) evaluaron los niveles salivales y séricos de los marcadores IL-6 y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) en sujetos con CCECO. Encontraron que los niveles de la IL-6 en suero no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con CCECO y los controles sanos, no así los niveles salivales, los que se incrementaron significativamente en los sujetos con cáncer.

Saheb Jamee et al. (46) compararon la concentración de las IL-1, 6 y 8 en la saliva de sujetos con CCECO y controles sanos. Revelaron que la concentración de IL-6 en sujetos con CCECO fue más alta que el grupo de controles sanos, con incrementos estadísticamente significativos, mientras que las concentraciones de las IL-1 y 8, aunque aumentaron en los casos, no fueron estadísticamente significativos.

Korostoff et al. (47) midieron los niveles salivales de cinco citoquinas, entre ellas las IL-6 y 8, en sujetos con CCECO. Evidenciaron que todas elevaban sus niveles significativamente en sujetos con el cáncer respecto a controles sanos.

Estudios recientes también sugieren a las IL6 y 8 como potenciales biomarcadores salivales para diagnosticar CCECO (48-54). Los hallazgos principales de estos estudios se muestran en la Tabla 1.

En general, las IL-6 y 8 incrementan sus niveles salivales significativamente en los sujetos con CCECO respecto a controles sanos. La IL-8 corresponde a la interleucina que presenta los niveles salivales más elevados en CCECO. Se ha investigado su gran capacidad diagnóstica como biomarcador individual y como parte de un complejo de biomarcadores, debido a su alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de CCECO, con valores de 85% y 93%

TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE ESTUDIOS RECIENTES (2012-2016) QUE EVALÚAN LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LAS INTERLEUCINA 6 (IL 6) E INTERLEUCINA-8 (IL-8) PARA DIAGNOSTICAR CCECO

Autor	IL	Muestra	Hallazgos	Niveles salivales (pg/m)
Brailo et al. 2012 (48)	IL-6	118 sujetos: • 28 sujetos con CCECO. • 29 sujetos con leucoplasia. • 31 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales del biomarcador en comparación a sujetos con leucoplasia y controles sanos. Sin diferencias significativas en niveles salivales de IL-6 en sujetos fumadores y no fumadores. Se sugiere ambas IL como potenciales biomarcadores para CCECO.	Rangos: • CCECO: 129–66,59 • Controles: 16±3 91
Elashiry et al. 2013 (49)	IL-8	–90 sujetos en cohorte 1: • 59 sujetos con CCECO. • 31 controles sanos. –101 sujetos cohorte 2: • 31 sujetos con CCECO. • 70 sujetos controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos. Se sugiere como potencial biomarcador para CCECO.	Rangos: • CCECO: 2.563,74±2.176 • Controles 680–1.132
Cheng et al. 2015 (50) IL-6	IL-6	101 sujetos: • 16 sujetos con CCECO. • 21 sujetos con periodontitis crónica (moderada a severa) • 21 sujetos con LPO activo. • 20 sujetos con LPO inactivo. • 21 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-6 en sujetos con CCECO en comparación a sujetos con periodontitis crónica. Liquen plano activo e inactivo y controles sanos. Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a sujetos con periodontitis crónica y LPO, pero solo marginalmente significativo en comparación a sujetos controles. Se sugiere sólo a la IL-6 como potencial biomarcador para CCECO.	IL-6: • CCECO: 113,80 • Controles: 1,44 IL-8: • CCECO: 1217,06 • Controles: 760,4
Rajkumar et al. 2014 (51)	IL-8	200 sujetos: • 100 sujetos con CCECO. • 100 controles sanos	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos. Se sugiere como potencial biomarcador para CCECO.	Media: • CCECO: 1.094 • Controles: 319,49
Panwar et al. 2015 (52)	IL-6	75 sujetos: • 25 sujetos con CCECO. • 25 sujetos con leucoplasia. • 25 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-6 en sujetos con CCECO en comparación controles. Niveles salivales mayores en CCECO que sujetos con leucoplasia. Se sugiere como potencial biomarcador para CCECO.	Rangos: • CCECO: 132–59,058 • Controles: 9,61–12,61.
Arduino et al. 2015 (53)	IL-6 IL-8	104 sujetos: • 52 sujetos con CCECO. • 52 controles sanos.	Expresión significativa en niveles salivales de ambos biomarcadores en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos. Se sugiere ambas IL como potenciales biomarcadores para CCECO.	No especifica niveles medios ni rangos.
Nagler et al. 2016 (54)	IL-8	–180 sujetos: • 90 sujetos con CCECO. • 50 sujetos con LPM. • 90 controles sanos.	Incrementos significativos en niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a sujetos con LPM y controles sanos.	No especifica niveles medios ni rangos.

CCECO: Carcinoma de células escamosas de cavidad oral. LPO: Liquen plano oral. LPM: Lesiones potencialmente malignizantes.

respectivamente (51). Actualmente la IL-8 es considerada entre los cinco mejores biomarcadores salivales individuales para el diagnóstico de CCECO, junto a los marcadores: colina, ácido pipecolínico, L-fenilalanina y S-carboximetil-L-cisteína (55).

En conclusión, la mayoría de los estudios sugieren a las IL-6 y 8 como potenciales biomarcadores para diagnosticar precozmente CCECO, debido a su participación activa en la carcinogénesis, el incremento significativo de sus niveles salivales y altos valores de sensibilidad y especificidad para diagnosticar el cáncer. Todos coinciden, sin embargo, en que se requieren nuevas investigaciones, que abarquen un tamaño de muestra mayor, para validar estas IL como marcadores salivales e incluyan indicadores estadísticos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, que mejoren la confiabilidad de estos test diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2009;45:309-16.
2. Seijas-Tamayo R, Fernández-Mateos J, Adansa Klain JC, Mesia R, Pastor Borgonon M, Pérez-Ruiz E et al. Epidemiological characteristics of a Spanish cohort of patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck: distribution of risk factors by tumor location. Clin Transl Oncol2016;18:1114-22.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29.
4. Riera SP, Martínez B. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. Rev Med Chile 2015;133: 555-63.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136:359-86.
6. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW et al. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. Cochrane Database Syst Rev 2015;5.
7. Andratschke M, Schmitz S, Hagedorn H, Nerlich A. Cytological and Inmunocytological Monitoring of Oropharyngeal Dysplasia and Squamous Cell Carcinomas. Anticancer Res 2015;35:6517-20.
8. Napier de Souza L, Albuquerque de Brito A, Rodrigues Antunes de Souza AC, Gomez R, da Costa Reis PM, López AR. Carcinoma escamocelular bucal diagnosticado precozmente. Rev Cubana Estomatol 2010;47: 347-54.
9. Andrade JOM, Santos CA d ST, Oliveira MC. Associated factors with oral cancer: a study of case control in a population of the Brazil's Northeast Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. Rev Bras Epidemiol 2015;18:894-905.
10. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Am J Epidemiol 2013;178:679-90.
11. García GV, Bascones MA. Cáncer oral: Puesta al día. Av Odontoestomatol 2009;25:239-48.
12. Gooi Z, Chan JY, Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. Laryngoscope 2016;126:894-900.
13. Dumache R, Rogobete A F, Andreescu N, Puiu M. Genetic and Epigenetic Biomarkers of Molecular Alterations in Oral Carcinogenesis. Clin Lab 2015;61: 1373-81.
14. Zhou J, Tao D, Tang D, Gao Z. Correlation of human papilloma virus with oral squamous cell carcinoma in Chinese population. Int J Clin Exp Med 2015;8:18172-78.
15. Feller L, Altini M, Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer. Oral Oncol 2013;49:887-92.
16. Egners A, Erdem M, Cramer T. The Response of