



Brotos tumorales como factor pronóstico en el cáncer de cabeza y cuello

Tumor budding as a prognostic factor in head and neck cancer

Alejandro Pérez Fonteboa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1929-0736>

Edelberto Gámez Pérez² <https://orcid.org/0000-0002-2831-3215>

Ricardo Valdés Durán³ <https://orcid.org/0000-0003-1219-5186>

Rolando Darío Rosales Campos¹ <https://orcid.org/0000-0003-2711-9004>

¹Instituto de Oncología y Radiobiología. Servicio de Oncología Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto de Oncología y Radiobiología. Servicio de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

³Instituto de Oncología y Radiobiología. Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: aleperezfonteboa96@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cabeza y cuello es un problema de salud mundial, la recurrencia o recaída incrementa la mortalidad, por lo cual se identifican nuevos factores pronósticos, como los brotes tumorales.

Objetivo: Describir el desarrollo y la relevancia de los brotes tumorales como factor pronóstico en cáncer de cabeza y cuello.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos, EMBASE, Cochrane y Scopus, así como la plataforma PubMed. Se emplearon términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) como estrategia de búsqueda, se tuvieron en cuenta los artículos publicados entre enero de 2010 y diciembre de 2024, en idioma español e inglés. Se revisaron un total de 193 artículos y se seleccionaron 63 para el análisis: artículos de revisión (8) y artículos originales (47), libros de texto (3), sitios web (2) y guías de diagnóstico y tratamiento (3).



Desarrollo: Los brotes tumorales, definidos como agrupaciones de células tumorales localizadas en el frente invasivo del tumor, pudieran representar un marcador de agresividad tumoral en el cáncer de cabeza y cuello. Se clasifican en grados, y se asocian con características como la diseminación ganglionar y la invasión vascular. Los brotes se consideran factores pronósticos y predictivos claves, ya que se vinculan a un mayor riesgo de recurrencia y metástasis, contribuyen así a evaluar el pronóstico y a tomar decisiones terapéuticas.

Conclusiones: La supervivencia en el cáncer de cabeza y cuello depende de factores clínicos y anatomopatológicos como la presencia de brotes tumorales, que están asociados a un pronóstico desfavorable.

Palabras clave: brotes tumorales; cáncer de cabeza y cuello; pronóstico; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer is a global health problem. Recurrence or relapse increases mortality, leading to the identification of new prognostic factors, such as tumor relapse.

Objective: To describe the development and significance of tumor budding as a prognostic factor in head and neck cancer.

Methods: The EMBASE, Cochrane, and Scopus databases were consulted, as well as the PubMed platform. Medical Subject Headings (MeSH) terms were used, and articles published between January 2010 and December 2024, in both Spanish and English, were considered. A total of 193 articles were reviewed, and 63 were selected: review articles (8), original research articles (47), textbooks (3), websites (2), and diagnostic and treatment guidelines (3).

Development: Tumor budding, defined as clusters of tumor cells at the invasive front, may represent a marker of tumor aggressiveness in head and neck cancer. Tumor buds are graded and associated with features such as lymph node dissemination and vascular invasion. They are considered key prognostic and predictive factors, as they are linked to an increased risk of recurrence and metastasis, thus proving useful in prognosis assessment and therapeutic decision-making.

Conclusions: Survival in head and neck cancer depends on clinical and histopathological factors,



such as the presence of tumor budding, which is associated with a poor prognosis.

Keywords: head and neck cancer; prognosis; survival; tumor budding.

Recibido: 14/04/2025

Aprobado: 28/07/2025

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello representa el 4 % y el 5 % de todos los tumores malignos en el mundo, y tiene una alta incidencia en regiones donde el consumo de tabaco y alcohol, es elevado.^(1,2,3) En Cuba, en 2023, se registraron 2126 casos nuevos y 1849 muertes por esta enfermedad y es del carcinoma de células escamosas (CCE) el subtipo más prevalente.^(4,5,6)

Factores como el consumo de tabaco, de alcohol y la infección por el virus del papiloma humano genotipo 16 (VPH-16) son determinantes; en particular este último, en el cáncer orofaríngeo, que suele afectar a pacientes más jóvenes, con mejor pronóstico. La supervivencia a 5 años depende del estadio: más del 80 % en etapas iniciales, pero disminuye al 10 % en pacientes metastásicos. Sin embargo, entre el 30 % y el 50 % de los pacientes recaen en los primeros 2 años, con enfermedad local, regional o a distancia, como principales causas de mortalidad.^(7,8,9,10,11)

Los factores pronósticos conocidos con relación a la supervivencia y recurrencia del cáncer de cabeza y cuello incluyen: estadios avanzados, márgenes quirúrgicos comprometidos, invasión linfocelular, extensión nodal extracapsular e infección por el VPH.^(1,2,12,13)

Los brotes tumorales (BT), definidos como pequeños cúmulos de hasta 4 células neoplásicas situados en el frente de invasión tumoral, y se consideran en la actualidad como un marcador histopatológico relevante de agresividad en diversas neoplasias malignas, incluido el cáncer de cabeza y cuello.⁽¹⁴⁾ Los BT están en estrecha relación con un mayor riesgo de metástasis y recaída, además refleja la capacidad invasiva del tumor. Estos pueden funcionar como marcadores celulares pronósticos, y de esta forma contribuir a personalizar las estrategias terapéuticas y mejorar el



control de la enfermedad en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.^(9,12,15,16)

Su presencia no solo indica una mayor invasividad, sino también una mayor probabilidad de recurrencia, ya sea local, regional o metastásica a distancia; uno de los principales desafíos para la supervivencia del paciente.^(17,18,19,20,21)

A pesar de los avances en inmunoterapia y biología molecular, la prevención de recaídas es un reto significativo. En este sentido, los BT tienen el potencial de contribuir a la predicción del pronóstico, a través de una identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de recaída, y por lo tanto, optimiza las estrategias terapéuticas.^(22,23,24,25,26) Gracias a los avances en la investigación molecular, los BT se destacan como elemento celular relevante, facilita la personalización de tratamientos y orienta las decisiones terapéuticas; para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.^(27,28,29,30,31)

El objetivo de este trabajo es describir el desarrollo y la relevancia de los BT como factor pronóstico en el cáncer primario de cabeza y cuello, destacar su impacto clínico y los avances recientes en su estudio.

MÉTODOS

Se consultaron fuentes de información primaria y secundaria, en las bases de datos, EMBASE, Cochrane y Scopus, así como en la plataforma PubMed. Para la estrategia de búsqueda se emplearon los términos del Medical Subject Headings (MeSH), “Cáncer de cabeza y cuello”; “supervivencia en el cáncer de cabeza y cuello”; “Brotos tumorales”; “Factores pronósticos” y sus combinaciones.

Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión: artículos publicados entre enero del 2010 y diciembre de 2024, tipo de publicación (artículos originales, artículos de revisión y metanálisis) en idioma español e inglés. Se excluyeron los artículos no disponibles a texto completo.

Se revisaron un total de 193 artículos y se seleccionaron 63: artículos de revisión (8) y artículos originales (47), libros de texto (3), sitios web (2) y guías de diagnóstico y tratamiento (3).



DESARROLLO

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) engloba neoplasias que afectan órganos vitales vinculados con la respiración y deglución, es el séptimo cáncer más común en el mundo. Con 947,211 nuevos casos y 482,428 muertes anuales, la incidencia es mayor en hombres, adultos mayores y personas de bajo nivel socio económico. En Cuba, en 2023, se registraron 1,849 muertes. El CCE constituye más del 90 % de los casos de CCC, con factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol.^(4,5) En las últimas décadas, el VPH ha emergido como un factor etiológico clave, en particular en el cáncer orofaríngeo, que afecta a pacientes más jóvenes, con un mejor pronóstico y respuesta terapéutica, en los casos vinculados.^(32,33)

El diagnóstico se realiza mediante evaluación clínica, endoscopia, estudios de imagen y biopsias, junto con el análisis de marcadores moleculares según sitio primario del tumor tales como: p16INK4a y el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), que influyen en el pronóstico y tratamiento.^(1,2,3) El enfoque terapéutico varía según la etapa clínica del cáncer, se emplea la cirugía y radioterapia en las etapas tempranas y se combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia en etapas avanzadas. En casos metastásicos o recurrentes, se sigue un enfoque paliativo.^(9,12,28,34)

Antecedentes

Dada la alta tasa de recaída o recurrencia, a pesar de los tratamientos adecuados y la elevada mortalidad en estos casos, es fundamental identificar factores pronósticos y predictivos más sensibles y específicos. Estos factores permiten el empleo de estrategias terapéuticas personalizadas el manejo de los pacientes, con el objetivo de reducir la morbimortalidad asociada y ajustar las guías de diagnóstico y tratamiento.^(35,36,37,38) Entre los posibles factores, los BT emergen como un marcador pronóstico prometedor y un indicador de progresión de enfermedad en diversas malignidades sólidas, como: cáncer colorrectal, páncreas y cabeza y cuello.^(39,40,41,42) El BT es descrito por primera vez por *Morodomi T* y otros⁽⁴³⁾ en 1989 como células cancerosas desdiferenciadas, luego, en 2002, *Ueno H* y otros⁽⁴⁴⁾ definen los BT como células cancerosas aisladas o pequeños grupos de menos de 5 células en los bordes invasivos. Hoy día los BT se



definen como grupos de una a 4 células tumorales en el frente invasivo y se clasifican en 3 niveles o grados: BD1 (bajo, 0-4 brotes), BD2 (intermedio, 5-9 brotes) y BD3 (alto, ≥ 10 brotes). Estos brotes están relacionados con características histopatológicas agresivas, como la diseminación ganglionar, la infiltración linfovascular y la mala diferenciación tumoral, lo que los convierte en un posible biomarcador pronóstico. La evaluación de los BT se estandarizó en 2016, durante la Conferencia Internacional de Consenso sobre los BT (ITBCC), con un sistema basado en evidencia para su clasificación.^(23,24) A pesar de la recomendación de usar un sistema de 3 niveles, algunos estudios^(26,28,29,30,31) adoptan un sistema de 2 niveles (bajo riesgo < 5 brotes, alto riesgo ≥ 5).

Los BT se deben evaluar en portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina, y la inmunohistoquímica se usa en casos complejos. En biopsias preoperatorias, los BT se identifican como gemación intratumoral, un marcador de agresividad tumoral, aunque su relevancia clínica en este contexto requiere más investigación. Los BT se clasifican en 2 tipos según su localización y el tipo de muestra en la que se identifican: los brotes peritumorales, que se observan únicamente en biopsias excisionales obtenidas tras la resección del tumor, y los brotes intratumorales, que pueden detectarse tanto en biopsias excisionales como en biopsias incisionales o con menor muestra de tejido.^(38,39,40,41)

Mecanismos moleculares e histopatológicos

En el CCC, los BT se asocian estrechamente con el desarrollo de metástasis y con el potencial invasivo de las células neoplásicas. Durante este proceso, las células tumorales sufren una transformación fenotípica al separarse del tumor primario, caracterizada por una sobreexpresión de genes implicados en la motilidad celular y una disminución en la expresión de aquellos relacionados con la proliferación.^(45,46,47) Asimismo, se identifican alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación de genes supresores tumorales, que favorecen la aparición de BT. También intervienen los microARNs (miR), particularmente el miR-10b y el miR-21, los cuales modulan genes clave en la migración y adhesión celular. Estas células muestran frecuentemente mutaciones en el gen del inhibidor 2A de la quinasa dependiente de Ciclina 2A (CDKN2A), y una elevada expresión de marcadores asociados con células madre tumorales, como el aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1) y el factor de transcripción de la región Y determinante del sexo (SOX2, por sus siglas



en inglés). Esta combinación de características moleculares sugiere un comportamiento biológico agresivo, con capacidades invasivas y metastásicas, lo que se traduce en un pronóstico desfavorable.^(48,49)

Los BT muestran una asociación con la sobreexpresión de la proteína CD44, la cual participa en la regulación de la proliferación y la migración celular. Asimismo, se vinculan con la transición epitelio-mesénquima (EMT, por sus siglas en inglés), un proceso en el que las células epiteliales, polarizadas y adheridas mediante uniones celulares, adoptan características mesenquimales como una mayor capacidad de movimiento e invasión. Durante este proceso, las células dejan de presentar polaridad ápico-basal, presentan un citoesqueleto reorganizado, reducen la expresión de proteínas de adhesión y aumentan la de marcadores mesenquimales. Estos cambios favorecen la capacidad invasiva del tumor, como se explica más adelante.^(45,46,47,48,49)

En investigaciones^(46,47,48,49,50) sobre el CCC, se observa una reducción de proteínas de adhesión como la E-cadherina, junto con un aumento de proteínas mesenquimatosas como la vimentina, la de secuencia homeótica o factor de unión al E-box con dedos de zinc 1 (ZEB1, por sus siglas en inglés) y la de secuenciación homeótica o factor relacionado por pares 1 (PRRX1, por sus siglas en inglés), las cuales promueven la EMT en las células de los BT, en comparación con las células de la masa tumoral primaria.

Asimismo, los BT están vinculados con la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , por sus siglas en inglés), que actúa como un indicador de la transición hacia un fenotipo mesenquimatoso. A pesar de que algunas investigaciones sugieren que los marcadores ALDH1 y CD44 no son consistentes como predictores pronósticos en todas las cohortes de CCC, otros hallan una relación significativa entre los BT y factores como la recurrencia, el estadio de la enfermedad y la supervivencia. De forma conjunta, las células de los BT desempeñan un papel fundamental en la invasión tumoral, el desarrollo de células madre cancerígeno y la progresión de la neoplasia maligna.^(46,47,48,49,50)

Durante la progresión de los brotes tumorales, las uniones intercelulares, junto con las cadherinas, desempeñan un papel clave en la preservación de la cohesión y la organización celular. Al mismo tiempo, las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) y el colágeno tipo IV resultan



esenciales para la modificación estructural del entorno extracelular, permitiendo la invasión tumoral. Las células que atraviesan una transición epitelio-mesenquimatosa parcial (p-EMT, por sus siglas en inglés) muestran simultáneamente rasgos de tipo epitelial y mesenquimatoso. (46,47,48,49,50)

A diferencia de la EMT completa, esta forma intermedia proporciona mayor flexibilidad fenotípica, facilitando la diseminación sin pérdida total de las características epiteliales. Diversos estudios^(45,46,48,49,50) señalan que el factor de transcripción perteneciente a la familia de dedos de zinc SNAIL2, conocido también como *Snail family transcriptional repressor* SLUG, cumple una función clave en la regulación de este estado transicional. Estas células p-EMT se localizan comúnmente en las zonas periféricas de los tumores primarios, en estrecha cercanía con los fibroblastos asociados al cáncer (CAF, por sus siglas en inglés). La coexistencia de p-EMT y CAF en estas áreas parece fomentar activamente la capacidad metastásica. En particular, SLUG ha sido identificado como un promotor directo del fenotipo p-EMT en diversos tipos de tumores.

La plasticidad epitelial-mesenquimatosa (EMP) le confiere a las células la capacidad de adoptar características tanto epiteliales como mesenquimatosas, y cambiar entre estados fenotípicos intermedios a lo largo de un espectro. En los CCC, se observa la expresión concurrente de citoqueratina-14 (CK14) y vimentina, lo cual no define directamente la EMT o la p-EMT. (46,47,48,49,50)

La p-EMT incluye tanto patrones CK⁺ como CK⁻, siendo el patrón CK⁺ asociado con la transición anaplásica (APT, por sus siglas en inglés), que está vinculada a un aumento de CAF en el estroma, estos fibroblastos activados remodelan la matriz extracelular mediante metaloproteinasas, promueven la angiogénesis a través de factores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), y favorecen la EMT para facilitar la invasión tumoral. Además, secretan citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y factores inmunosupresores como es el caso del TGF- β , ayudando a las células tumorales a evadir la respuesta inmune. (45,46,48,49,50)

Existe además una compleja interacción entre las células tumorales y el microambiente inmunológico, con un aumento de linfocitos T reguladores (Tregs) de tipo Factor de Transcripción *Forkhead Box P3* (FOXP3⁺, por sus siglas en inglés) y una disminución de células T, B y macrófagos M1. Los macrófagos M1 y M2 son subtipos funcionales de macrófagos que



desempeñan roles opuestos en la inflamación y el cáncer. Los macrófagos M1, activados por señales como interferón gamma (IFN- γ) o lipopolisacáridos (LPS), producen citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF- α , lo que les permite participar en la defensa contra infecciones bacterianas y virales, además de eliminar células tumorales.^(46,47,48,49,50)

Tienen una actividad antimicrobiana elevada y promueven la inflamación aguda. Por otro lado, los macrófagos M2 se activan en respuesta a señales como IL-4 o IL-13, ge inducen la síntesis de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β , lo que les confiere un papel en la reparación tisular, la remodelación de tejidos y la supresión de respuestas inmunitarias.^(46,47,48,49,50)

En el contexto del cáncer, los macrófagos M2 favorecen la progresión tumoral al promover la angiogénesis, la inmunosupresión y la invasión tumoral. En el microambiente tumoral, un predominio de macrófagos M2 se asocia con un peor pronóstico, mientras que los M1 tienen efectos antitumorales. Estas alteraciones celulares sugieren una evasión de la respuesta inmune.^(46,47,48,49,50)

Las alteraciones epigenéticas, junto con la mutación en el gen CDKN2A, las modificaciones en el microambiente tumoral, como la acumulación de CAFs, y la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral por la disminución de linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+), junto con el aumento de Tregs FOXP3+ refuerzan la idea de que estos factores favorecen la progresión, metástasis y un pronóstico desfavorable.^(46,47,48,49,50)

La hipoxia en el microambiente tumoral avanzado favorece el desarrollo de BT y el reclutamiento de CAFs. El factor inducido por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés)-1 α promueve la EMT. Además, la enzima málica 1 (ME1, por sus siglas en inglés) impulsa el efecto Warburg e induce la EMT en CCC. La activación de *Yes1 associated transcriptional regulator* (YAP, por sus siglas en inglés) en condiciones hipóxicas también favorece la EMT y la progresión del cáncer, además de estabilizar y potenciar la actividad de HIF-1 α . Los niveles elevados de MMP9 y MMP7, regulados por HIF-1 α , son marcadores de inicio de los BT y podrían ser objetivos terapéuticos para prevenir su desarrollo.^(45,46,48,49,50)

La glicoproteína laminina-5 γ 2 (LN-5 γ 2) es un marcador de invasión en el CCC, ya que su expresión heterogénea en el frente invasivo del tumor facilita la migración y la invasión de las células epiteliales. Además, se asocia con la presencia de BT de alto grado, lo que sugiere su papel



en la adhesión celular y en la interacción con la matriz extracelular.^(45,46,48,49,50)

Identificación

El método anatomopatológico para analizar los BT implica el uso de una lámina portaobjetos teñida con hematoxilina y eosina, reservando la inmunohistoquímica con citoqueratinas para mejorar la precisión en casos difíciles de interpretar. Los BT se evalúan en un único campo de 0,785 mm² en el frente invasivo tumoral. Luego, se selecciona la zona con la mayor densidad de BT usando un lente de gran aumento de 20x o 40x, un proceso conocido como "método *Hotspot*". Posteriormente, se asignan los BT a grupos de riesgo basados en su número y características.^(24,35)

Brotos tumorales en la práctica clínica por regiones de la cabeza y el cuello

Laringe

En un estudio⁽⁵¹⁾ en el que se incluyen 81 pacientes, se observa que el 37 %, 24,2 % y el 14,8 % de estos presentan metástasis ganglionar, invasión linfovascular y perineural respectivamente, con un valor significativo asociado a la presencia y grado de BT, y no así en cuanto a la etapa clínica del tumor y la invasión nodal extracapsular, ambos resultados no obtienen un valor significativo. Sin embargo, en el estudio de *Boxberg M* y otros⁽⁵²⁾ los pacientes que desarrollan una actividad alta de BT presentan correlación con un estadio pT y pN y etapa clínica más avanzada, con valor significativo.

Con relación a la supervivencia en el estudio de *Öztürk C* y otros⁽⁵³⁾ los pacientes con brotes de bajo grado tienen una supervivencia global (SG) de 77,4 meses con respecto a los 51,54 meses de los pacientes con brotes de grado alto con un valor estadístico significativo. De igual forma en pacientes con brotes de bajo grado presentaron una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 76,77 meses contra 49,81 meses de los pacientes con brotes de grado alto. En cambio, no fue significativa la relación entre la densidad de los BT, la permeación perineural y linfovascular.

Similar resultado en la supervivencia se obtuvo en la investigación de *Boxberg M* y otros,⁽⁵²⁾ en la que se observa que los pacientes con alta actividad de brotes presentan peor SG con 51,5 contra 84,6 meses de los que presentan baja actividad y 191 meses con respecto a los que no presentan actividad. De igual manera se representa la relación en la SLE y la SLP según la intensidad de los brotes.



Cavidad oral

En el metaanálisis realizado por *Gomes S* y otros⁽⁵⁴⁾ que incluye 22 estudios se muestra la relación entre los BT y la supervivencia, puesto que un grado alto de BT se asocia con una peor SG en el análisis univariado y en el análisis multivariado, sucede igual con la SLE y con la supervivencia libre de recaída (SLR), todos resultados significativos. *Deshpande NS* y otros⁽⁵⁵⁾ en su investigación, hallan una asociación significativa entre el estadio tumoral (pT) y los BT ($p= 0,04$) pero no son así la importancia de los BT en la afectación de los ganglios linfáticos, a diferencia de la mayoría de la literatura lo cual puede estar sesgado por la muestra reducida. Otro dato a destacar de dicha investigación es la asociación significativa entre la presencia de BT ($p < 0,00001$) con el grado del tumor ($p < 0,003216$).

En el estudio de *Kligermany MP* y otros⁽⁵⁶⁾ incluyen 161 pacientes y los BT son una de las variables que se asociaron de forma significativa a la recurrencia en el análisis bivariable, en especial énfasis los que tuvieran 10 o más BT ($p= 0,021$), igual en el análisis multivariado ($p= 0,006$) es un factor predictivo de recurrencia. En otro estudio de 254 pacientes *Dourado MR* y otros⁽⁵⁷⁾ demuestran que los BT están significativamente asociados con una reducción en la supervivencia específica por cáncer (SEC).

Orofaringe

En el estudio realizado por *Cacchi C* y otros⁽⁵⁸⁾ incluyen varias localizaciones del CCC, entre ellas la orofaringe. Se evalúa el valor predictivo del promedio relativo de BT (BT rel) y se vincula de manera significativa con linfonodos metastásicos y proporción de ganglios linfáticos afectados ($p < 0,001$) así como en la invasión extracapsular ($p < 0,01$). Otras variables con las que se asocia significativamente son: la invasión perineural ($p < 0,05$), la permeación vascular ($p < 0,01$) y el grado de diferenciación tumoral. Sin embargo, no es así para la metástasis a distancia, la invasión linfática y la recurrencia local. Y arrojan una disminución de la SG con relación al BT rel, por lo que es un indicador de mal pronóstico, aunque no significativo en la SEC.

En el estudio multicéntrico de *Stögbauer F* y otros⁽⁵⁹⁾ identifican que los BT son un factor pronóstico independiente en los carcinomas orofaríngeos positivos para p16 y sugieren evaluar como esquema combinado la invasión linfovascular y los BT como factores pronósticos que



permiten personalizar tratamientos. De igual modo el estudio llevado a cabo por *Mäkitie AA* y otros⁽⁶⁰⁾ avala una asociación entre los BT y la metástasis en los ganglios linfáticos en diferentes localizaciones del CCC entre ellos los faríngeos.

Nasofaringe, hipofaringe y senos paranasales

Son escasos los estudios sobre BT en el cáncer de nasofaringe, hipofaringe y de senos paranasales. *Luo WR* y otros⁽⁶¹⁾ analizan la relación pronóstica de los BT con el cáncer nasofaríngeo de 105 pacientes y obtienen resultados significativos en relación con la clasificación T ($p=0,008$), invasión linfática ($p<0,001$), invasión vascular ($p=0,029$), metástasis ganglionar ($p<0,001$), estadio clínico ($p=0,010$) así como una peor supervivencia en el análisis univariado en pacientes con alto grado de BT ($p=0,002$); y en el análisis multivariado confirmaron que los BT son un predictor independiente de supervivencia ($p=0,001$). Y concluyen que los BT se correlacionan con un comportamiento tumoral agresivo y una baja supervivencia. Otro estudio publicado en el año 2023 realizado por *Luo W*,⁽⁶²⁾ destaca la implicación clínica de los BT como predictores morfológicos valiosos de una invasión temprana en el cáncer nasofaríngeo y sugiere enfatizar en el análisis de los mecanismos moleculares vinculados a los BT con el fin de contribuir al desarrollo de tratamientos antibrotes.

Boxberg M y otros⁽⁵²⁾ analizan la relación de la actividad de los BT no solo en laringe sino también en hipofaringe, con el fin de elaborar una herramienta de predicción pronóstica y arroja correlación significativa con, estadios avanzados de pT y pN ($p<0,01$) y de la UICC ($p<0,01$). En la investigación realizada por *Imai T* y otros⁽⁶³⁾ que incluyen a 93 pacientes operados por vía endoscópica por cáncer de hipofaringe superficial; el análisis univariado identifica que un grosor tumoral >10 mm, la invasión vascular y lesiones con alto grado de BT ($p=0,01$) se asocian significativamente con la metástasis en ganglios linfáticos.

Con relación a los adenocarcinomas de senos paranasales, *Maffeis V* y otros⁽⁶⁴⁾ encuentran asociación entre los BT con la recurrencia tumoral ($p=0,0005$), muerte por enfermedad ($p=0,02$) e invasión linfovascular ($p=0,008$) en un grupo de 32 pacientes que confieren un peor pronóstico. En el estudio retrospectivo de *Meerwein CM* y otros⁽⁶⁵⁾ detectan que la presencia de BT grado 2/3 se encuentra asociado significativamente con una peor SEC ($p=0,03$) y peor SG ($p=0,006$), además



de que ningún paciente con BT grado 1 muestra progresión de la enfermedad o muere por causa del cáncer, sin embargo, no se observa una asociación entre los BT y el estadio tumoral o subtipo de tumor. Similar resultado se obtuvo por Puccio S y otros⁽⁶⁶⁾ quienes estratificaron los pacientes en 2 grupos (bajo o BT grado 1, intermedio/alto o BT grado 2/3), demuestra que los pacientes con BT alto (> 4) presentan un aumento de riesgo de recurrencia y muerte a diferencia de los que presentaron BT bajo, con una media de supervivencia de 13 meses contra 54 meses, respectivamente y es en el análisis multivariado que se determina que los BT son un factor pronóstico independiente, sin tener en cuenta la etapa de la enfermedad o la modalidad de tratamiento recibido.

El carcinoma de células escamosas (CCE) constituye un importante problema de salud pública en el mundial, especialmente en hombres con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol. Los BT, caracterizados por su alta agresividad histopatológica, se consolidan como indicadores pronósticos relevantes, asociados con menor supervivencia y mayor riesgo de recurrencia en diversos subtipos de CCC. Su análisis, tanto histopatológico como molecular, resulta crucial para anticipar la evolución tumoral y guiar estrategias terapéuticas individualizadas. Además, los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en los BT abren nuevas oportunidades para optimizar el diagnóstico y tratamiento del CCC.

La supervivencia en el cáncer de cabeza y cuello depende de factores clínicos y anatomopatológicos como la presencia de brotes tumorales, que están asociados a un pronóstico desfavorable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendenhall WM, Dziegielewski PT, Dunn LA. General Principles in the Management of Head and Neck Cancer. En: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles and Practice on Oncology. 12.a ed. Wolters Kluwer; 2023, 276-86.
2. Joshi N, Geiger J, Broughman JR, Burkey B. Head and Neck Cancer. En: Abraham J, Gulley



- JL, editores. The Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 6.a ed. Wolters Kluwer; 2023, 18-48.
3. Sacks R, Boyce-Fappiano D, Moreno A, Mott F. Head and Neck Cancer. En: Kantarjian HM, Wolf RA, Rieber AG, editores. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 4a ed. McGraw Hill; 2022, 555-75.
4. World Health Organization. Globocan [Internet]. Francia: International Agency for Research on Cancer. 2022 [acceso: 03/04/2024]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2023. La Habana: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud; 2024. [acceso: 03/04/2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2025-02/anuario-estadistico-salud-2023-ed-2024.pdf>
6. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [Internet]. Med Sci. 2023; 11(2): 42. DOI: [10.3390/medsci11020042](https://doi.org/10.3390/medsci11020042)
7. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway D. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors [Internet]. British Dental Journal. 2022; 233(9):780-6. DOI: [10.1038/s41415-022-5166-x](https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x)
8. Kansy B, Wehrs T, Bruderek K, Si Y, Ludwig S, Droege F, et al. HPV associated head and neck cancer is characterized by distinct profiles of CD8+ T cells and myeloid derived suppressor cells [Internet]. Cancer Immunol Immunother. 2023; 72:4367–83. DOI: [10.1007/s00262-023-03571-8](https://doi.org/10.1007/s00262-023-03571-8)
9. Caudell J, Gillison M, Maghami E, Spencer S, Pfister D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancer, version 1.2022 [Internet]. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20(3):224-34. DOI: [10.6004/jnccn.2022.0016](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0016)
10. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Wai V, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma [Internet]. Nat Rev Dis Primers. 2021; 6(1):92. DOI: [10.1038/s41572-020-00224-3](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3)
11. Mei Z, Huang J, Qiao AK. Immune checkpoint pathways in immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma [Internet]. International Journal of Oral Science. 2020; 12:16. DOI: [10.1038/s41368-020-0084-8](https://doi.org/10.1038/s41368-020-0084-8)
12. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical



- guidelines for the treatment of head and neck cancer [Internet]. *Clinical and Translational Oncology*. 2021; 23:913–21. DOI: [10.1007/s12094-020-02533-1](https://doi.org/10.1007/s12094-020-02533-1)
13. Ghosh S, Shah PA, Johnson FM. Novel Systemic Treatment Modalities Including Immunotherapy and Molecular Targeted Therapy for Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2022; 23:7889. DOI: [10.3390/ijms23147889](https://doi.org/10.3390/ijms23147889)
14. Cacchi C, Fischer HJ, Wermker K, Rashad A, Jonigk DD, Hölzle F, et al. New Tumor Budding Evaluation in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas [Internet]. *Cancers*. 2024; 16(3):587. DOI: [10.3390/cancers16030587](https://doi.org/10.3390/cancers16030587)
15. Shi E, Wu Z, Karaoglan BS, Schwenk S, Kranz G, Razak NA, et al. 5'-Ectonucleotidase CD73/NT5E supports EGFR-mediated invasion of HPV-negative head and neck carcinoma cells [Internet]. *Journal of Biomedical Science*. 2023; 30:72. DOI: [10.1186/s12929-023-00968-6](https://doi.org/10.1186/s12929-023-00968-6)
16. Zhang S, Zeng N, Yang J, He J, Zhu F, Liao W, et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era [Internet]. *Radiation Oncology*. 2023;18:166. DOI: [10.1186/s13014-023-02342-0](https://doi.org/10.1186/s13014-023-02342-0)
17. Descamps G, Karaca Y, Lechien JR, Kindt N, Decaestecker C, Remmelink M, et al. Classical risk factors, but not HPV status, predict survival after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer Patients [Internet]. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142:2185–96. DOI: [10.1007/s00432-016-2203-7](https://doi.org/10.1007/s00432-016-2203-7)
18. Smith EM, Pawlita M, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Risk factors and survival by HPV-16 E6 and E7 antibody status in human papillomavirus positive head and neck cancer [Internet]. *Int J Cancer*. 2010; 127:111–7. DOI: [10.1002/ijc.25015](https://doi.org/10.1002/ijc.25015)
19. Riggauer J, Blaser D, Elicin O, Gahl B, Giger R, Mueller SA, et al. Risk Factors for Fear of Recurrence in Head and Neck Cancer Patients [Internet]. *Laryngoscope*. 2023; 133(7):1630-7. DOI: [10.1002/lary.30340](https://doi.org/10.1002/lary.30340)
20. Grün A, Kuhnt T, Schlomm T, Olze H, Budach V, Stromberger C. Repeat Radiation for Local Recurrence of Head and Neck Tumors and in Prostate Cancer [Internet]. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117:167–74. DOI: [10.3238/arztebl.2020.0167](https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0167)
21. Lee DY, Abraham J, Ross E, Ridge JA, Lango M, Liu JC, et al. Rapid Recurrence in Head



- and Neck Cancer: An Underappreciated Problem with Poor Outcome [Internet]. *Head Neck*. 2021; 43(1):212–22. DOI: [10.1002/hed.26479](https://doi.org/10.1002/hed.26479)
22. Diez A, Ceulaer JD, Derpoorter C, Spaas C, Backer TD, Lamoral P, et al. Tracking the Molecular Fingerprint of Head and Neck Cancer for Recurrence Detection in Liquid Biopsies [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2022; 23:2403. DOI: [10.3390/ijms23052403](https://doi.org/10.3390/ijms23052403)
23. Chen K, Collins G, Wang H, Tatt JW. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer [Internet]. *Curr Oncol*. 2021; 28:5356–83. DOI: [10.3390/curroncol28060447](https://doi.org/10.3390/curroncol28060447)
24. Dawson H, Galuppini F, Träger P, Berger MD, Studer P, Brügger L, et al. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference 2016 recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer [Internet]. *Human Pathology*. 2019; 85:145-51. DOI: [10.1016/j.humpath.2018.10.023](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.10.023)
25. Luo L. High-grade tumor budding is a risk factor for survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [Internet]. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2023; 89(5):1013-10. DOI: [10.1016/j.bjorl.2023.101310](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.101310)
26. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers [Internet]. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021; 18:101–15. DOI: [10.1038/s41571-020-0422-y](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0422-y)
27. Canguçu AL, Valério E, Pimenta RB, Cordeiro T, Lopes CA, Neotti T. The prognostic influence of tumour budding in Western patients with stage II colorectal cancer [Internet]. *ecancer*. 2020; 14:1130. DOI: [10.3332/ecancer.2020.1130](https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1130)
28. Stögbauer F, Beck S, Ourailidis L, Hess J, Poremba C, Lauterbach M, et al. Tumour budding-based grading as independent prognostic biomarker in HPV-positive and HPV-negative head and neck Cancer [Internet]. *British Journal of Cancer*. 2023; 128:2295–2306. DOI: [10.1038/s41416-023-02240-y](https://doi.org/10.1038/s41416-023-02240-y)
29. Zanoletti E, Dalloiso A, Nicolè L, Cazzador D, Mondello T, Franz L, et al. Tumor budding to investigate local invasion, metastasis, and prognosis of head and neck carcinoma: A systematic Review [Internet]. *Head & Neck*. Wiley Periodicals LLC. 2024; 46:651–71. DOI: [10.1002/hed.27583](https://doi.org/10.1002/hed.27583)
30. Xu B, Salama AM, Valero C, Yuan A, Khimraj A, Saliba M, et al. The prognostic role of



histologic grade, worst pattern of invasion and tumor budding in early oral tongue squamous cell carcinoma: a comparative study [Internet]. *Virchows Arch.* 2021; 479(3):597–606. DOI:

[10.1007/s00428-021-03063-z](https://doi.org/10.1007/s00428-021-03063-z)

31. Bjerkli IH, Laurvik H, Nginamau ES, Sølrand TM, Costea D, Hov H, et al. Tumor budding score predicts lymph node status in oral tongue squamous cell carcinoma and should be included in the pathology report [Internet]. *PLoS ONE.* 2020; 15(9):e0239783. DOI:

[10.1371/journal.pone.0239783](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239783)

32. Ziai H, Warner A, Mundi N, Patel K, Chung EJ, Howlett CJ, et al. Does HPV Subtype Predict Outcomes in Head and Neck Cancers? [Internet]. *International Journal of Otolaryngology.* 2021; 6672373:11. DOI: [10.1155/2021/6672373](https://doi.org/10.1155/2021/6672373)

33. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan'gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium [Internet]. *Int J Epidemiol.* 2010;

39(1):166-81. DOI: [10.1093/ije/dyp350](https://doi.org/10.1093/ije/dyp350)

34. Machiels JP, Leemans CR, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSESMOESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. *Annals of Oncology.* 2020;

31(11): 1462-75. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011)

35. Mäkitie AA, Almangush A, Rodrigo JP, Ferlito A and Leivo I. Hallmarks of cancer: Tumor budding as a sign of invasion and metastasis in head and neck cancer [Internet]. *Head Neck Wiley Periodicals LLC.* 2019; 41(10):3712-8. DOI: [10.1002/hed.25872](https://doi.org/10.1002/hed.25872)

36. Kai K, Aishima S, Aoki S, Takase Y, Uchihashi K, Masuda M, et al. Cytokeratin immunohistochemistry improves interobserver variability between unskilled pathologists in the evaluation of tumor budding in T1 colorectal cancer [Internet]. *Pathol Int.* 2016; 66(2):75-82. DOI: [10.1111/pin.12374](https://doi.org/10.1111/pin.12374)

37. Seki M, Sano T, Yokoo S, Oyama T. Tumour budding evaluated in biopsy specimens is a useful predictor of prognosis in patients with cN0 early stage oral squamous cell carcinoma [Internet]. *Histopathology.* 2017; 70:869-79. DOI: [10.1111/his.13144](https://doi.org/10.1111/his.13144)



38. Acharya S, Raj M, Hallikeri K, Desai A. Histological assessment of budding and depth of invasion (BD) model in biopsies of oral squamous cell carcinoma [Internet]. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020; 24:581. DOI: [10.4103/jomfp.JOMFP_236_19](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_236_19)
39. Almangush A, Leivo I, Siponen M, Sundquist E, Mroueh R, Mäkitie AA. Evaluation of the budding and depth of invasion (BD) model in oral tongue cancer biopsies [Internet]. *Virchows Arch.* 2018; 472:231-6. DOI: [10.1007/s00428-017-2212-1](https://doi.org/10.1007/s00428-017-2212-1)
40. Wen X, Zee SY, Shroyer KR, Bandovic J. Intratumoral Budding and Tumor Microenvironment in Pretreatment Rectal Cancer Biopsies Predict the Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy [Internet]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2022; 30(1):1-7. DOI: [10.1097/PAI.0000000000000966](https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000966)
41. Farchoukh L, Hartman DJ, Ma C, Celebrezze J, Medich D, Bahary N, et al. Intratumoral budding and automated CD8-positive T-cell density in pretreatment biopsies can predict response to neoadjuvant therapy in rectal adenocarcinoma [Internet]. *Mod Pathol.* 2021; 34(1):171–83. DOI: [10.1038/s41379-020-0619-8](https://doi.org/10.1038/s41379-020-0619-8)
42. Li J, Ma Y, Wen L, Zhang G, Huang C, Wang J, et al. Prognostic impact of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Syst Rev.* 2024; 13:22. DOI: [10.1186/s13643-023-02441-9](https://doi.org/10.1186/s13643-023-02441-9)
43. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer [Internet]. *Cancer.* 1989; 63(3):539-43. DOI: [10.1002/1097-0142\(19890201\)63:3<539::aid-cnrc2820630323>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890201)63:3<539::aid-cnrc2820630323>3.0.co;2-s)
44. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumor 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer [Internet]. *Histopathology.* 2002; 40(2):127-32. DOI: [10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01324.x)
45. Okuyama K, Suzuki K, Yanamoto S. Relationship between Tumor Budding and Partial Epithelial–Mesenchymal Transition in Head and Neck Cancer [Internet]. *Cancers.* 2023; 15(4):1111. DOI: [10.3390/cancers1504111](https://doi.org/10.3390/cancers1504111)
46. Zheng S, Luo J, Xie S, Lu S, Liu Q, Xiao H, et al. Tumor budding of cervical squamous cell



carcinoma: epithelial-mesenchymal transition-like cancer stem cells? [Internet]. PeerJ. 2022; 10:e13745. DOI: [10.7717/peerj.13745](https://doi.org/10.7717/peerj.13745)

47. Assis EM, Rodríguez M, Campos J, Mantuani MI, Marangon H, Ribeiro G, et al. Microvascular density and tumor budding in oral squamous cell carcinoma [Internet]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2023; 28(2):e174-82. DOI: [10.4317/medoral.25640](https://doi.org/10.4317/medoral.25640)

48. Sharaf K, Lechner A, Haider SP, Wiebringhaus R, Walz C, Kranz G, et al. Discrimination of Cancer Stem Cell Markers ALDH1A1, BCL11B, BMI-1, and CD44 in Different Tissues of HNSCC Patients [Internet]. Curr Oncol. 2021; 28(4):2763-74. DOI: [10.3390/curroncol28040241](https://doi.org/10.3390/curroncol28040241)

49. Jakob M, Sharaf K, Schirmer M, Leu M, Küfer S, Bertlich M, et al. Role of cancer stem cell markers ALDH1, BCL11B, BMI-1, and CD44 in the prognosis of advanced HNSCC [Internet]. Strahlenther Onkol. 2021; 197:231-45. DOI: [10.1007/s00066-020-01653-5](https://doi.org/10.1007/s00066-020-01653-5)

50. Wang W, Xie N, Yi C, Zhang M, Xiong G, Xu X, et al. Prognostic and clinicopathological significance of cytocapsular tubes in oral squamous cell carcinoma [Internet]. J Oral Pathol Med. 2022; 51(6):520-8. DOI: [10.1111/jop.13323](https://doi.org/10.1111/jop.13323)

51. Ekmekci S, Kucuk U, Kokkoz S, Cakir E, Gumussoy M. Tumor budding in laryngeal carcinoma [Internet]. Indian J Pathol Microbiol. 2019; 62:7-10. DOI: [10.4103/IJPM.IJPM_428_17](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_428_17)

52. Boxberg M, Kuhn PH, Reiser M, Erb A, Steiger K, Pickhard A, et al. Tumor Budding and Cell Nest Size Are Highly Prognostic in Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma [Internet]. Am J Surg Pathol. 2019; 43:303-13. DOI: [10.1097/PAS.0000000000001178](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001178)

53. ÖztürkÇ, Paşaoğlu HE, Emre F, Ege TS, Tetikkurt US. High tumor budding activity may predict poor prognosis in laryngeal squamous cell carcinomas [Internet]. Indian J Pathol Microbiol. 2022; 65:280-7. DOI: [10.4103/IJPM.IJPM_1299_20](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_1299_20)

54. Gomes S, Oliveira RV, Marinho TM, Nobre F, Fernandes K, et al. Tumor Budding and Poor Prognosis in Oral Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Asian Pac J Cancer Prev. 2023; 24(8):2565-73. DOI: [10.31557/APJCP.2023.24.8.2565](https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.8.2565)

55. Deshpande NS, Munemane AB, Karle RR, Dongre SD. Relevance of tumor budding and



- pattern of invasion in oral squamous cell carcinoma [Internet]. *Int J App Basic Med Res.* 2024;14:29-34. DOI: [10.4103/ijabmr.ijabmr_391_23](https://doi.org/10.4103/ijabmr.ijabmr_391_23)
56. Kligerman MP, Moon PK, Tusty M, Cloutier JM, Ma Y, Holsinger CF, et al. Impact of Histologic Risk Factors on Recurrence Rates for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma [Internet]. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2023; 132(7):731-7. DOI: [10.1177/00034894221111223](https://doi.org/10.1177/00034894221111223)
57. Dourado MR, Miwa KYM, Hamada GB, Paranaíba LM, Calone IS, Domingueti CB, et al. Prognostication for oral squamous cell carcinoma patients based on the tumour–stroma ratio and tumour budding [Internet]. *Histopathology.* 2020; 76(6):906-18. DOI: [10.1111/his.14070](https://doi.org/10.1111/his.14070)
58. Cacchi C, Fischer HJ, Wermker K, Rashad A, Jonigk DD, Hölzle F, et al. New Tumor Budding Evaluation in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas [Internet]. *Cancers.* 2024; 16(3):587. DOI: [10.3390/cancers16030587](https://doi.org/10.3390/cancers16030587)
59. Stögbauer F, Wirth M, Lauterbach M, Wollenberg B, Schmidl B, Hoch CC, et al. Tumor budding and lymphovascular invasion as prognostic factors in p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinomas [Internet]. *Br J Cancer.* 2024; 132(2):212-21. DOI: [10.1038/s41416-024-02912-3](https://doi.org/10.1038/s41416-024-02912-3)
60. Mäkitie AA, Almangush A, Rodrigo JP, Ferlito A, Leivo I. Hallmarks of cancer: Tumor budding as a sign of invasion and metastasis in head and neck cancer [Internet]. *Head & Neck.* 2019; 41(10):3712-18. DOI: [10.1002/hed.25872](https://doi.org/10.1002/hed.25872)
61. Luo WR, Gao F, Li SY, Yao KT. Tumour budding and the expression of cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 in nasopharyngeal carcinoma [Internet]. *Histopathology.* 2012; 61(6):1072–81. DOI: [10.1111/j.1365-2559.2012.04350.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04350.x)
62. Luo W. Nasopharyngeal carcinoma ecology theory: cancer as multidimensional spatiotemporal “unity of ecology and evolution” pathological ecosystem [Internet]. *Theranostics.* 2023; 13(5):1607-1631. DOI: [10.7150/thno.82690](https://doi.org/10.7150/thno.82690)
63. Imai T, Ito S, Oikawa T, Asada Y, Matsumoto K, Miyazaki T, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancers [Internet]. *Auris Nasus Larynx.* 2019; 46(3):424-30. DOI: [10.1016/j.anl.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.09.005)



64. Maffei V, Cappelleso R, Galuppini F, Guzzardo V, Zanon A, Cazzador D, et al. Tumor budding is an adverse prognostic marker in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma and seems to be unrelated to epithelial-mesenchymal transition [Internet]. *Virchows Archiv*. 2020; 477(2):241-248. DOI: [10.1007/s00428-020-02748-1](https://doi.org/10.1007/s00428-020-02748-1)
65. Meerwein CM, Brada MD, Soyka MB, Holzmann D, Rupp NJ. Reappraisal of Grading in Intestinal Type Sinonasal Adenocarcinoma: Tumor Budding as an Independent Prognostic Parameter [Internet]. *Head and Neck Pathology*. 2022; 16:670–678. DOI: [10.1007/s12105-022-01410-3](https://doi.org/10.1007/s12105-022-01410-3)
66. Puccio S, Azzarello G, Maffei V, Laurino L, Mairani E, Conte F, et al. Tumor Budding, p53, and DNA Mismatch Repair Markers in Sinonasal Intestinal-Type Adenocarcinoma: A Retrospective Study Supports the Adverse Prognostic Impact of Tumor Budding [Internet]. *Cancers*. 2024; 16(10):1895. DOI: [10.3390/cancers16101895](https://doi.org/10.3390/cancers16101895)

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Información financiera

Los autores declaran no recibir financiamiento para realizar esta investigación.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Alejandro Pérez Fonteboa*.

Curación de datos: *Alejandro Pérez Fonteboa, Edelberto Gámez Pérez, Rolando Dario Rosales Campos*.

Análisis formal: *Alejandro Pérez Fonteboa, Edelberto Gámez Pérez, Ricardo Valdés Durán, Rolando Dario Rosales Campos*.

Investigación: *Alejandro Pérez Fonteboa, Rolando Dario Rosales Campos*.

Metodología: *Alejandro Pérez Fonteboa, Edelberto Gámez Pérez, Ricardo Valdés Durán*.

Supervisión: *Alejandro Pérez Fonteboa*.



Validación: *Ricardo Valdés Durán.*

Visualización: *Alejandro Pérez Fonteboa, Rolando Dario Rosales Campos.*

Redacción – borrador original: *Alejandro Pérez Fonteboa, Rolando Dario Rosales Campos.*

Redacción – revisión y edición: *Alejandro Pérez Fonteboa, Ricardo Valdés Durán.*

Disponibilidad de datos

No hay datos asociados con este artículo.