Universidad Regional del Sureste
"Formación, en la Libertad, para Servir"
URSE Escuela de Odontología

Carcinoma oral de células escamosas positivo para PD-L1 y su implicación en terapia dirigida. Reporte de caso clínico.

Jimena Rodríguez San Juan,[1] Gerardo Meza García[2].

[1] Estudiante de octavo semestre de la Licenciatura en Cirujano Dentista de la Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

[2] Profesor de la Escuela de Odontología Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México.

email: megg790213@profesores.urse.edu.mx

Resumen

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral y representa un importante problema de salud pública debido a su alta morbimortalidad. La identificación de biomarcadores como PD-L1 y Ki-67 ha adquirido relevancia por su valor pronóstico y su potencial utilidad terapéutica. Objetivo**:** Describir las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de un caso de COCE con expresión de PD-L1, destacando su importancia en la caracterización biológica del tumor. Material y métodos: Se presenta un reporte de caso en el que se recopilaron y analizaron los hallazgos clínicos, estudios de imagen, evaluación histopatológica e inmunohistoquímica para PD-L1 y Ki-67. Presentación del caso: Mujer de 65 años con una lesión ulcerada en paladar de seis

meses de evolución, asociada con exposición ósea y movilidad dentaria. La biopsia incisional reveló un carcinoma poco diferenciado; el estudio inmunohistoquímico mostró positividad para CK, un índice proliferativo Ki-67 del 70% y expresión de PD-L1 superior al 20%, confirmando el diagnóstico. La paciente fue referida al servicio de oncología para tratamiento especializado. Conclusión: La evaluación de PD-L1 complementa el diagnóstico, aporta información pronóstica y puede orientar la selección de inmunoterapia, favoreciendo un abordaje terapéutico más preciso y personalizado en pacientes con COCE.

Palabras clave: carcinoma oral, úlcera, PDL-1, inmunoterapia, biomarcadores inmunológicos.

Abstract

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant neoplasm of the oral cavity and represents a major public health concern due to its high morbidity and mortality. The identification of biomarkers such as programmed death-ligand 1 (PD-L1) and Ki-67 has gained increasing relevance because of their prognostic value and potential therapeutic implications. **Objective**: To describe the clinical, histopathological, and immunohistochemical characteristics of a case of OSCC with PD-L1 expression, highlighting the relevance of these findings for the biological characterization of the tumor**. Materials and Methods**: A case report was conducted based on the collection and analysis of clinical findings, imaging studies, histopathological examination, and immunohistochemical evaluation of PD-L1 and Ki-67 expression. **Case Presentation**: A 65-year-old woman presented with a six-month history of an ulcerated palatal lesion associated with bone exposure and tooth mobility. An incisional biopsy revealed a poorly differentiated carcinoma.

Immunohistochemical analysis showed cytokeratin (CK) positivity, a Ki-67 proliferative index of 70%, and PD-L1 expression in more than 20% of tumor cells, confirming the diagnosis. The patient was referred to the oncology department for specialized treatment. **Conclusion**: PD-L1 evaluation complements the diagnostic assessment, provides prognostic information, and may help guide immunotherapy selection, supporting a more precise and personalized therapeutic approach in patients with OSCC.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, ulcer, PD-L1, immunotherapy, immune biomarkers

Introducción

El COCE es una forma prevalente de malignidad en la cavidad oral. En etapa temprana puede presentarse con signos y síntomas inespecíficos, como una úlcera indurada, indolora y no cicatrizante. (Pekarek, l. 2023). Las proyecciones sugieren un aumento del 40% en la incidencia del COCE para 2040, junto con un aumento correspondiente en las tasas de mortalidad. Los factores de riesgo sustanciales para el COCE son el consumo de productos de tabaco, alcohol, betel quid, nuez de areca y alteración genética (Chamoli, A. 2021). Histológicamente, la progresión a carcinoma invasivo sigue una serie ordenada de pasos que comienzan con la hiperplasia de las células epiteliales, seguida de displasia (leve, moderada y grave), carcinoma *in situ* y, en última instancia, carcinoma invasivo (Johnson, D. E. 2020). Las estrategias terapéuticas actuales para el carcinoma oral de COCE incluyen resección quirúrgica, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia; sin embargo, el pronóstico a largo plazo para las personas diagnosticadas con COCE sigue siendo insatisfactorio, con una tasa de supervivencia a 5 años persistentemente baja. Por lo tanto, la identificación y validación de

estrategias de tratamiento innovadoras como es el caso de atezolizumab, durvalumab, avelumab y pembrolizumab y nuevos objetivos terapéuticos para la COCE representan un imperativo urgente (Li, B. 2025). Los anticuerpos monoclonales dirigidos a PD-L1, incluidos atezolizumab, durvalumab y avelumab, fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de múltiples cánceres avanzados. Y muchos otros anticuerpos anti-PD-L1 están bajo ensayos clínicos. PD-L1 a menudo se sobreexpresa en diferentes tumores, y su interacción con PD-1 en las células T permite que las células cancerosas evadan las respuestas inmunitarias mediadas por las células T11. Por lo tanto, bloquear la interacción PD-1/PD-L1 puede restaurar la activación de las células T y las respuestas antitumorales. La ligación de PD-1 con sus dos ligandos inicia la señalización coinhibidora a través del dominio citoplasmático de PD-1, que contiene un motivo inhibidor basado en tirosina inmunorreceptor y un motivo de conmutación basado en tirosina inmunorreceptor, lo que lleva a la activación de las fosfatasas SHP que regulan a la baja la señalización TCR mediante la desfosforilación de las moléculas efectoras involucradas en la señalización. Como resultado, la señalización PD-1 previene la inflamación excesiva o dañina y mantiene la tolerancia inmunológica a los autoantígenos en condiciones normales (Lee, H. T. 2017). Se realizó un estudio de fase III KEYNOTE-048 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02358031) de pembrolizumab en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico (R/M) (HNSCC) incluyó análisis de eficacia planificados en la población total y en participantes con puntuación positiva combinada de ligando-1 (PD-L1). Los participantes con R/M HNSCC y sin terapia sistémica previa para la enfermedad R/M fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 a

pembrolizumab, quimioterapia con pembrolizumab o quimioterapia con cetuximab. De los 882 participantes inscritos, 128 tenían PD-L1 CPS < 1 y 373 tenían CPS 1-19. Para pembrolizumab versus cetuximab-quimioterapia, la mediana de supervivencia general fue de 7,9 frente a 11,3 meses en el subgrupo PD-L1 CPS < y 10,8 frente a 10,1 meses en el subgrupo CPS 1-19. Como resultados se observó una mayor eficacia de pembrolizumab o quimioterapia de pembrolizumab con un aumento de la expresión de PD-L1. Aunque la expresión de PD-L1 es informativa, se necesita la exploración de biomarcadores predictivos adicionales para el bajo HNSCC que expresa PD-L1. Burtness, B., Rischin, D.(2022).

Presentación del caso.

Paciente del sexo femenino de 65 años de edad, sin otros datos patológicos de importancia, acude por una úlcera que ha aumentado causando movilidad de dientes adyacentes, ha sido tratada con antibióticos y analgésicos sin ver resultados favorables. Clínicamente en el paladar se observa un tumor ulcerado bien definido de color rosa coral, indurado. Hay exposición del hueso en el área del reborde y parte del paladar, con 6 meses de evolución. los diagnósticos diferenciales fueron carcinoma vs osteomielitis, se realiza biopsia incisional.

Figura 1.

Úlcera que no cicatriza en paciente.



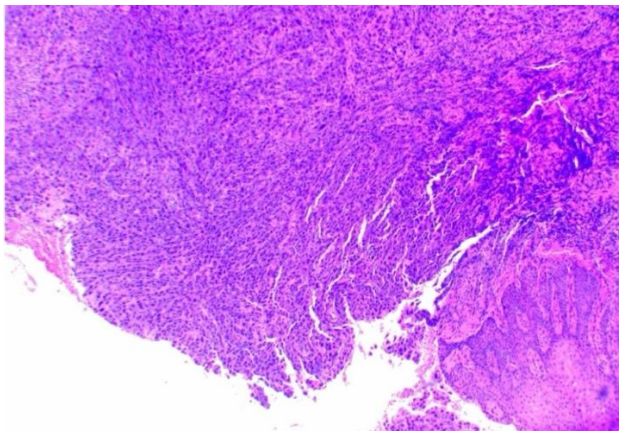
Nota: La siguiente imagen propia del autor …

En la biopsia incisional se observó masas células neoplásicas poligonales, fusiformes otras pleomórficas, algunas en patrón difuso, otras fasciculares, con hipercromatismo y algunas con núcleos grandes, nucleolos evidentes, aumento del número de mitosis, las cuales además son aberrantes,(figura 2 y 3), se encuentra cubierto parcialmente por fibrina y polimorfonucleares, en otro fragmentos necrosis y colonias de bacterias de morfología cocoide por lo que se diagnosticó como biopsia de paladar con: Neoplasia maligna poco diferenciada consistente con carcinoma poco diferenciado

Se recomendó realizar inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico.

Figura 2.

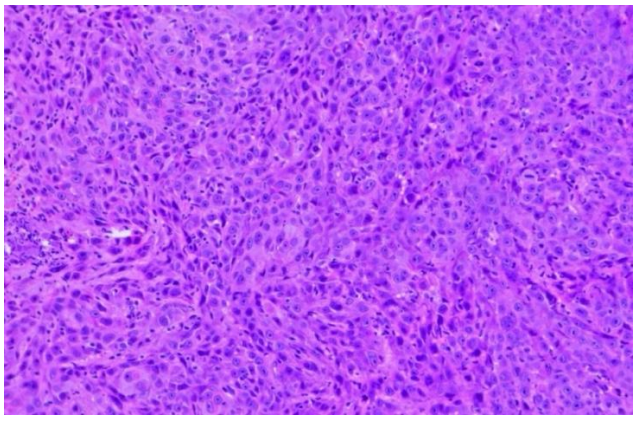
Células neoplásicas en imagen 40x.



Nota: La siguiente imagen propia del autor.

Figura 3.

Células neoplásicas en imagen a 100x.



Nota: … La siguiente imagen propia del autor

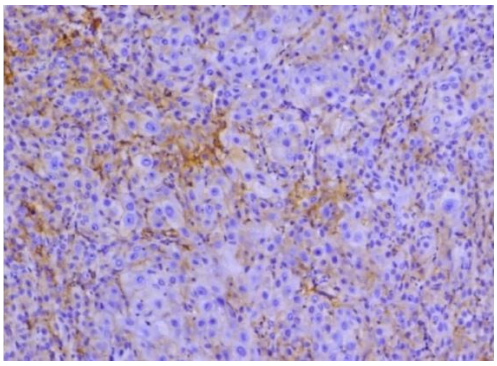
Con el diagnóstico se envió el paciente a oncología, donde el oncólogo solicitó inmunohistoquímica para determinar positividad a PD-L1.

Donde los resultados fueron: Ki 67 (++) 70 %, CK (++) expresión citoplasmática, PD-L1 (++) en más del 20 % de las células neoplásicas

Por lo que se diagnosticó como: Carcinoma poco diferenciado PD-L1 positivo.

Figura 4.

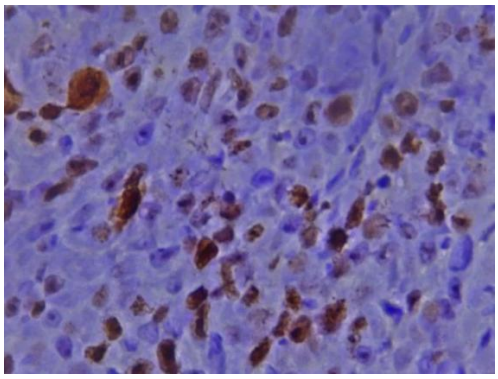
Expresión de PDL1 Positiva en membrana.



Nota: La siguiente imagen propia del autor

Figura 5.

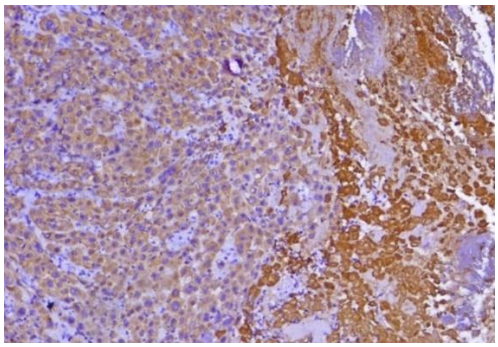
Expresión de Ki67. Positiva en núcleo



Nota: La siguiente imagen propia del autor

Figura 6.

Expresión citoplasmática de CK.



Nota: La siguiente imagen propia del autor

Con estos resultados se envió al oncólogo para terapia dirigida.

Discusión

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento del COCE, esta neoplasia continúa presentando una elevada morbimortalidad, principalmente debido a su capacidad de invasión local, metástasis regional y recurrencia. La patogénesis molecular del COCE es altamente compleja y resulta de la interacción entre mutaciones genéticas, alteraciones en proteínas, transcritos y metabolitos celulares. En este sentido, la metabolómica ha surgido como una herramienta prometedora para comprender mejor la biología tumoral e identificar biomarcadores con potencial diagnóstico, pronóstico y terapéutico (Vitório et al., 2020).

Asimismo, el microambiente tumoral desempeña un papel fundamental en la progresión de la enfermedad. Diversas poblaciones celulares, incluidos macrófagos asociados al tumor, fibroblastos asociados al cáncer, neutrófilos, células dendríticas y células supresoras derivadas de mieloides, participan activamente en la regulación de la proliferación, invasión, migración y angiogénesis tumoral mediante la secreción de citocinas, proteínas y metabolitos (Li et al., 2024). De igual forma, la remodelación funcional de las células inmunitarias innatas favorece la evasión inmunológica y la resistencia terapéutica, contribuyendo a la progresión tumoral y limitando la eficacia de los tratamientos convencionales (Jiang et al., 2025). En este contexto, la vía PD-1/PD-L1 representa uno de los principales mecanismos mediante los cuales las células tumorales inhiben la activación de los linfocitos T citotóxicos y evaden la respuesta inmunitaria.

Entre los biomarcadores más relevantes estudiados en COCE destaca la proteína PD-L1, cuya interacción con el receptor PD-1 expresado en los linfocitos T inhibe la respuesta inmunitaria antitumoral y facilita la evasión inmune. Además, la

sobreexpresión de Ki-67 se ha asociado con una mayor actividad proliferativa y un comportamiento biológico más agresivo, por lo que ambos marcadores poseen valor pronóstico y potencial utilidad terapéutica (Pekarek et al., 2023).

La identificación de estos mecanismos ha impulsado el desarrollo de inmunoterapias dirigidas contra los puntos de control inmunitario. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1) y su ligando PD-L1 permiten revertir el agotamiento funcional de los linfocitos T y restaurar la respuesta inmunitaria frente a las células tumorales. Yi (2022) demostró que las terapias combinadas basadas en inhibidores de PD-1/PD-L1 junto con quimioterapia, radioterapia, inhibidores de angiogénesis y otras estrategias inmunomoduladoras producen respuestas antitumorales superiores al actuar simultáneamente sobre múltiples etapas del ciclo de inmunidad contra el cáncer y favorecer un microambiente tumoral inmunológicamente activo.

De manera concordante, Chen (2019) reportó resultados prometedores de los anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 en diversos tipos de cáncer, incluido el carcinoma oral de células escamosas y los trastornos orales potencialmente malignos. Actualmente, pembrolizumab y nivolumab han demostrado eficacia clínica en pacientes con expresión positiva de PD-L1, consolidándose como alternativas terapéuticas dirigidas para carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (Rodríguez, 2025).

La expresión de PD-L1 en este tumor presenta una amplia variabilidad entre estudios, un metaanálisis que reporta una prevalencia de tumores positivos que oscila entre 7 % y 87 % (IC del 95 %: 1 %-98 %), lo que refleja la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y de los métodos de

evaluación. Lenouvel, D. (2021). En el estudio de Hong, M. H. (2024), realizado en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, positivos a PD-L1 predominó el sexo masculino (83.1 %) en contraste en nuestro caso es del sexo femenino; así mismo el 84.5% negó tabaquismo, lo que es similar en nuestro caso; y los fumadores o exfumadores (61.2 %). Desde el punto de vista de la histología el 91.4% reportaron carcinomas poco diferenciados, similar a nuestro caso, a coincidencia entre ambos estudios respecto al grado histológico fortalece la hipótesis de que los tumores poco diferenciados presentan una mayor activación de mecanismos de evasión inmunológica. Aunque el estudio de Hong et al. incluyó pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y no exclusivamente de cavidad oral, sus hallazgos respaldan la utilidad de PD-L1 como biomarcador en tumores de comportamiento agresivo.

En el caso de nuestro paciente, la caracterización molecular del tumor podría aportar información valiosa para la selección de terapias personalizadas. Particularmente, la identificación de mutaciones específicas y la evaluación de la expresión de PD-L1 permitirían considerar el uso de inmunoterapia dirigida, optimizando el tratamiento y potencialmente mejorando el pronóstico. Este enfoque refleja la creciente importancia de la medicina de precisión en el manejo actual del COCE.

Los hallazgos del presente caso también son congruentes con las recomendaciones actuales de las guías NCCN y ESMO, las cuales consideran indispensable la determinación de la expresión de PD-L1 en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico para seleccionar candidatos a tratamiento con inhibidores de PD-1, como pembrolizumab o nivolumab. Estas recomendaciones reflejan la transición hacia una medicina de precisión, en

la que la caracterización molecular complementa los hallazgos clínicos e histopatológicos y permite individualizar las decisiones terapéuticas

Finalmente, aunque las modalidades terapéuticas convencionales continúan siendo fundamentales para el tratamiento de esta neoplasia, los avances en inmunoterapia y otras estrategias dirigidas sugieren que el futuro del manejo del COCE estará orientado hacia tratamientos individualizados basados en las características moleculares e inmunológicas de cada paciente.

Conclusión

El COCE continúa siendo una de las principales neoplasias malignas de la cavidad oral debido a su comportamiento localmente agresivo, alta capacidad de invasión y pronóstico aún desfavorable cuando el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas. El presente caso resalta la importancia de la evaluación clínica de lesiones ulceradas persistentes y del estudio histopatológico complementado con inmunohistoquímica para establecer un diagnóstico preciso. La identificación de biomarcadores como PD-L1 y Ki-67 no solo proporciona información sobre la agresividad biológica del tumor, sino que también contribuye a la selección de estrategias terapéuticas dirigidas, particularmente la inmunoterapia. En este contexto, la incorporación de herramientas de caracterización molecular representa un avance hacia la medicina de precisión, permitiendo individualizar el tratamiento y potencialmente mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con carcinoma oral de células escamosas. Por ello, el abordaje multidisciplinario y la integración de biomarcadores en la práctica clínica constituyen elementos fundamentales para optimizar el manejo de esta neoplasia.

Referencias

Anderson, A., y O'Sullivan, J. (2022). The two faces of autophagy in oral squamous cell carcinoma. *Archives of Oral Biology*, *134*, 105321. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105321

Burtness, B., Rischin, D., Greil, R., Soulières, D., Tahara, M., de Castro Jr, G., ... & Harrington, K. (2022). Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in KEYNOTE-048: subgroup analysis by programmed death ligand-1 combined positive score. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(21), 2321-2332.

Chamoli, A., Gosavi, A. S., Shirwadkar, U. P., Wangdale, K. V., Behera, S. K., Kurrey, N. K., Kalia, K., & Mandoli, A. (2021). Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*, *121*, 105451. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451

Hong, M. H., Park, S., Vo, T., Cho, J., Jung, H. A., Lee, S. H., Kim, S. H., Zhou, H., Chirovsky, D., Koh, Y. W., Yoon, S. O., Webber, A. L., Gumuscu, B., Cho, B. C., y Ahn, M. J. (2024). Expression of PD-L1, PD-L2, and inflammatory gene expression profile in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO open*, *9*(11), 103961. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103961

Jagadeesan, D., Sathasivam, K. V., Fuloria, N. K., Balakrishnan, V., Khor, G. H., Ravichandran, M., Solyappan, M., Fuloria, S., Gupta, G., Ahlawat, A., Yadav, G., Kaur, P., y Hussseen, B.

(2024). Comprehensive insights into oral squamous cell carcinoma: Diagnosis, pathogenesis, and therapeutic advances. *Pathology - Research and Practice, 261*, 155489. https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155489

Jiang, Y., Cheng, J., Wu, J., Liu, O., y Bin, X. (2025). Innate immune cells in oral squamous cell carcinoma: Characteristics and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1880*(5), 189444. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189444

Johnson, D. E., Burtness, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., y Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma**.** *Nature Reviews Disease Primers, 6*(1), 92. https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3

Lee, H. T., Lee, J. Y., Lim, H., Lee, S. H., Moon, Y. J., Pyo, H. J., ... y Heo, Y. S. (2017). Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab. *Scientific reports*, *7*(1), 5532.

Li, C., Dong, X., y Li, B. (2024). Tumor microenvironment in oral squamous cell carcinoma. *Frontiers in Immunology, 15*, 1485174. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1485174

Pekarek, L., Garrido-Gil, M. J., Sánchez-Cendra, A., Cassinello, J., Pekarek, T., Fraile-Martíntez, O., García-Montero, C., López-Gonzalez, L., Ríos-Parra, A., Álvarez-Mon, M., Acero, J., Díaz-Pedrero, R., Y Ortega, M. A. (2023). Biomarcadores

histológicos y serológicos emergentes en el carcinoma oral de células escamosas: Aplicaciones en diagnóstico, evaluación del pronóstico y terapias personalizadas (Revisión). *Informes de oncología*, *50*(6), 213. https://doi.org/10.3892/or.2023.8650

Vitório, J. G., Duarte-Andrade, F. F., Dos Santos Fontes Pereira, T., Fonseca, F. P., Amorim, L. S. D., Martins-Chaves, R. R., Gomes, C. C., Canuto, G. A. B., y Gomez, R. S. (2020). The metabolic landscape of oral squamous cell carcinoma. *Metabolomics*, *16*(10), 105. https://doi.org/10.1007/s11306-020-01727-6

W. Binnie, H., Rankin, K. V., y Mackenzie, I. C. (1983). Etiology of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology*, *12*(1), 11–29. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1983.tb00312.x

Xue, N., Wang, Y., Wang, Z., Zeng, X., Wang, J., y Zhang, X. (2025). Trends in immunotherapy for oral squamous cell carcinoma. *Cellular Oncology*, *48*(5), 1159–1179. https://doi.org/10.1007/s13402-025-01068-3