




Carcinoma oral de células escamosas en pacientes jóvenes

Oral squamous cell carcinoma in young patients

Carcinoma espinocelular oral em doentes jovens

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2021.40.1.4>

Hugo Néstor Mondón Álvarez ^a  <https://orcid.org/0000-0003-1808-0515>

Natalia Fernanda Tancredi Cueto ^b  <https://orcid.org/0000-0002-1663-0950>

(a) Departamento de Odontología. Hospital Central de las Fuerzas Armadas

(b) Docente Grado 2. Facultad de Odontología. Universidad de la República.

RESUMEN

El carcinoma oral de células escamosas es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral, presentándose fundamentalmente en personas mayores de 60 años, aunque recientemente se ha observado un aumento de su incidencia en individuos jóvenes.

La etiología del carcinoma oral de células escamosas en pacientes jóvenes aún no está esclarecida, destacándose en la literatura que los factores de riesgo clásicos como el tabaco, el alcohol y la infección por el virus del Papiloma Humano, no tendrían implicancia en su etiopatogenia; siendo el microambiente tumoral la principal diferencia biológica observada entre los distintos grupos etarios. Históricamente se consideró que el carcinoma oral de células escamosas en personas jóvenes era más agresivo, sin embargo, estudios actuales han demostrado que no existen diferencias significativas con respecto al desarrollado por personas de edad más avanzada, resaltando que el pronóstico y el plan de tratamiento no deben ser definidos en función de la edad cronológica al momento del diagnóstico, sino por el estadio de la enfermedad.

En el presente trabajo se realiza una revisión de la literatura con la finalidad de actualizar el conocimiento acerca del carcinoma oral de células escamosas en pacientes jóvenes, resaltando la importancia de que todo profesional de la salud que actúa en la cavidad oral lo tenga presente, examinando en forma rutinaria los tejidos blandos y ante toda lesión sospechosa de malignidad, independientemente de la edad y de la asociación o no de factores de riesgo, realice la derivación oportuna.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de Células Escamosas; Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello; Neoplasias de Cabeza y Cuello; Neoplasias de la Boca; Odontología.

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma is the most frequent malignant neoplasm of the oral cavity, occurring mainly in people over 60 years of age, although recently an increase in its incidence has been observed in young individuals.

The etiology of oral squamous cell carcinoma in young patients is still not clarified, and it is highlighted in the literature that classic risk factors such as tobacco, alcohol and infection by the Human Papilloma Virus

Recibido para evaluación: Octubre 2020

Aceptado para publicación: Febrero 2021

Correspondencia: General las Heras 1925. C.P.11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24873048.

E-mail de contacto: hnmondon@montevideo.com.uy





are not implicated in its etiopathogenesis; being the tumor microenvironment the main biological difference observed between the different age groups.

Historically it was considered that oral squamous cell carcinoma in young people was more aggressive, however, current studies have shown that there are no significant differences with respect to that developed by older people, highlighting that the prognosis and treatment plan should not be defined according to the chronological age at the time of diagnosis, but by the stage of the disease.

In this paper we review the literature with the purpose of updating the knowledge about oral squamous cell carcinoma in young patients, highlighting the importance that every health professional who works in the oral cavity should be aware of it, routinely examining the soft tissues and in case of any lesion suspicious of malignancy, regardless of age and the association or not of risk factors, make the appropriate referral.

KEY WORDS: Carcinoma, Squamous Cell; Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck; Head and Neck Neoplasms; Mouth Neoplasms; Dentistry.

RESUMO

O carcinoma espinocelular oral é a neoplasia maligna mais comum da cavidade oral, ocorrendo principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade, embora um aumento em sua incidência tenha sido observado recentemente em indivíduos mais jovens.

A etiologia do carcinoma espinocelular oral em pacientes jovens ainda não está clara, com a literatura destacando que os clássicos fatores de risco como tabaco, álcool e infecção pelo vírus do papiloma humano não estão implicados em sua etiopatogenia, sendo o microambiente tumoral a principal diferença biológica observada entre as diferentes faixas etárias.

Históricamente era considerado que o carcinoma epidermoide oral nos jovens era mais agressivo, entretanto, estudos atuais mostraram que não há diferenças significativas com relação ao desenvolvido pelos mais velhos, destacando que o prognóstico e o plano de tratamento não devem ser definidos de acordo com a idade cronológica no momento do diagnóstico, mas pelo estágio da doença.

Este artigo revisa a literatura com o objetivo de atualizar os conhecimentos sobre carcinoma epidermoide oral em pacientes jovens, destacando a importância de que todos os profissionais de saúde que trabalham na cavidade oral estejam cientes disso, examinando rotineiramente os tecidos moles e fazendo referências oportunas para qualquer lesão suspeita de malignidade, independentemente da idade e se ela está ou não associada a fatores de risco.

PALAVRAS CHAVE: Carcinoma de Células Escamosas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Neoplasias Bucais; Odontologia.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral (1), se presenta fundamentalmente en personas mayores de 60 años (2), sin embargo, la incidencia del COCE en individuos menores de 45 años ha aumentado sustancialmente en los últimos años (3,4). Siendo este cambio epidemiológico

objeto de controversias en la literatura científica, fundamentalmente en relación a los factores etiológicos involucrados y a su comportamiento clínico (1).

El carcinoma oral de células escamosas en pacientes jóvenes (COCEPJ) fue considerado durante mucho tiempo como una neoplasia maligna de curso clínico heterogéneo, particularmente agresivo y con una tasa mayor de fracaso loco-re-

gional post tratamiento, en comparación a la observada en pacientes de edad más avanzada (5,6). Sin embargo, estudios multicéntricos recientes, han demostrado que no existen diferencias significativas en cuanto al comportamiento clínico y a la respuesta al tratamiento en el COCEPJ con respecto al desarrollado por pacientes de edad más avanzada (1).

Este trabajo busca a través de una revisión de la literatura actual, evidenciar la tendencia mundial en el aumento del COCEPJ; destacar la importancia del examen clínico bucal de todo paciente que concurra a la consulta odontológica, independientemente de la edad y de la presencia o no de factores de riesgo y resaltar como pilar fundamental la biopsia de toda lesión clínicamente sospechosa de malignidad, como forma de establecer un diagnóstico oportuno, que permita un tratamiento más conservador con mejor tasa de supervivencia, independientemente de la edad del paciente al momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos científicos publicados entre enero de 2014 y julio de 2020 en la base de datos Medline/PubMed y SciELO. Los descriptores utilizados son: Carcinoma de Células Escamosas; Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, incluyendo etiología, diagnóstico y tratamiento; limitando los idiomas a español, inglés y portugués.

DESARROLLO

El cáncer oral es un importante problema de salud pública, es el sexto tumor maligno más común en el mundo (7,8) y causa importante de morbimortalidad (2). El COCE es la neoplasia maligna más frecuente de la boca, representando más del 90% de todos los tumores malignos bucales (4,9), el octavo cáncer más común en hombres y el decimocuarto en mujeres (10).

El COCE es una neoplasia maligna que se origina a partir del epitelio escamoso estratificado de

la mucosa bucal (8), es tipificado como un tumor agresivo por su crecimiento invasivo y por desarrollar metástasis regional precozmente (2). Se puede presentar en labios, piso de boca, lengua, mucosa yugal, encías, paladar duro y trigono retromolar (4), siendo la lengua el subsitio más comúnmente afectado (41%), principalmente bordes laterales y cara ventral (11), seguido en frecuencia por piso de boca (21,1%) (3,7).

Clínicamente el COCE se presenta como una úlcera indurada o un nódulo, en sus estadios iniciales suele ser asintomático, mientras que las lesiones avanzadas con frecuencia son dolorosas y asocian halitosis, así como dificultades para hablar, masticar y tragar (3,10).

La mayor parte de los COCE son precedidos por un desorden potencialmente maligno oral (DPMO) (12). La Organización Mundial de la Salud denomina a los DPMO como toda alteración morfológica o condición de la mucosa oral que asocia un mayor riesgo de transformación maligna (12), siendo los más frecuentes la eritroplasia y la leucoplasia (11,13).

Históricamente el COCE ha sido considerado como una enfermedad de hombres en su sexta y séptima década de vida, con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol por un período de tiempo considerable (1-5,14-17). Aunque la incidencia general del COCE ha disminuido en los últimos 30 años atribuida a la sensibilización y disminución del consumo de tabaco (9,14), se ha observado una incidencia creciente de COCEPJ (3,16), menores de 40-45 años (4,10), representando aproximadamente el 4 al 18,8 % de todos los casos de COCE (9,15). Esta variabilidad en la incidencia, se explica en parte por el uso arbitrario de diferentes valores de corte para determinar los grupos de edad, lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos por diferentes autores (16). Si bien, en función del estudio, se puede incluir dentro del grupo de paciente joven toda persona cuya edad oscila entre 30 y 50 años, la mayoría considera a los menores de 40 años como paciente joven (2,16). En esta cohorte, todavía



hay una predilección masculina, con una relación hombre: mujer de 1.6: 1 a 2.6: 1, siendo el sitio más habitual de presentación la lengua (41.1% - 61.3%) (15,18-20). Sin embargo, varios estudios describen una mayor proporción de mujeres jóvenes que desarrollan la enfermedad sin el hábito de consumo de tabaco o alcohol (14,17,18), en base a lo cual se ha sugerido que el COCEPJ de lengua podría ser una entidad biológica distinta, cuyas causas subyacentes siguen siendo en gran medida desconocidas (15).

Satgunaseelan y colaboradores constataron en Australia un aumento en la incidencia del COCE de lengua del 38,5% en mujeres jóvenes (menores de 45 años) en los últimos 32 años, donde solo una minoría presentaba antecedentes de tabaquismo, el cual no pudo ser considerado por los autores como el principal factor etiológico, al ser el tiempo de exposición probablemente insuficiente, para ser considerado como el principal factor etiológico (14).

En cambio, De Morais y colaboradores en una revisión sistemática de la literatura sobre COCEPJ en el período comprendido entre 2001 y 2015, encontraron que el COCEPJ era más frecuente en varones, sin embargo destacaron que varios estudios describieron una mayor prevalencia del COCEPJ en mujeres (2).

Etiopatogenia del COCE en pacientes jóvenes

El COCE es considerado una enfermedad multifactorial, siendo reconocidos como factores de riesgo extrínsecos, el consumo de tabaco, alcohol y la masticación de la nuez de betel; como factores de riesgo intrínsecos se incluyen alteraciones genéticas acumulativas, deficiencias nutricionales y el estado inmunológico del paciente. Debido a que el COCE es una enfermedad relacionada con el estilo de vida, la evidencia sugiere que la reducción a la exposición de los factores de riesgo, disminuye la incidencia de COCE (2,10).

Quizás una de las preguntas más interesantes sobre el desarrollo del COCEPJ gira en torno a su

etiología aún no esclarecida, dado que los factores de riesgo clásicos como el tabaco, el consumo de alcohol y la infección por virus del Papiloma Humano (VPH) no parecen estar fuertemente involucrados en su etiología. La búsqueda de la respuesta que aclare la etiopatogenia del COCEPJ es un área de intensa investigación, dada la necesidad de ofrecer opciones de tratamiento más eficaces. Sin embargo, hasta la fecha la única evidencia que identifica a este grupo sigue siendo la epidemiológica (5,18,19).

Son considerados en la literatura como probables factores de riesgo intrínsecos para el desarrollo del COCEPJ, las alteraciones en el sistema inmunitario, carencias nutricionales y cierta predisposición genética. En relación a este último probable factor de riesgo, un estudio reciente reveló que los antecedentes familiares de cáncer de inicio temprano se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello, incluido el COCE de aparición temprana; sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos biológicos que puedan explicar esta asociación (4,13,21).

También se cree que en el desarrollo del COCEPJ juega un papel etiológico importante la inestabilidad genética ocasionada por la exposición a agentes cancerígenos y la capacidad reducida del organismo para reparar eficientemente el daño en el ADN (2,18).

En esta línea Chandrasekharappa y colaboradores examinaron el ADN de líneas germinales de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes menores de 50 años y hallaron que hasta el 26% de los pacientes tenían una variante genética rara de la anemia de Fanconi (enfermedad hereditaria caracterizada por la disminución en la capacidad de reparación del ADN que ocasiona inestabilidad genética y predispone al desarrollo de COCE en edades tempranas) (22). Varios estudios han dado indicios que las bases moleculares del COCEPJ serían diferentes a las del COCE en pacientes de edad avanzada, pero pocos son los estudios que han demostrado dife-

rencias significativas entre los perfiles genéticos de ambos grupos. Por ejemplo, se ha estudiado sin resultados concluyentes la mutación del gen supresor tumoral p53, en algunos estudios es común la mutación de este gen supresor tumoral en COCEPJ y rara en otros, pero en general se observa una tendencia a la baja en la frecuencia de mutación de p53 en COCEPJ en comparación con el observado en el COCE de pacientes de edad más avanzada (5,19).

Otra línea importante de investigación en el COCEPJ es el análisis de la expresión de los marcadores moleculares de proteínas involucradas en la progresión del ciclo celular, la proliferación celular, la invasión local y el crecimiento linfático en el tumor, siendo pocas las asociaciones clínicamente significativas (16).

Dentro de esta línea de investigación Costa y colaboradores, demostraron recientemente que la amplificación del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico, con un rol importante en el crecimiento y progresión de tumores sólidos) es mayor en COCE de pacientes menores a 40 años y en tumores en estadio avanzado independientemente de la edad, asociando la sobreexpresión del EGFR con un período de supervivencia libre de enfermedad más corto (6).

También se ha planteado como un posible factor causal, la infección por un virus potencialmente oncogénico aún no identificado, no habiendo actualmente estudios que respalden tal asociación. Si bien en algún momento se ha considerado que el VPH podría estar implicado en la etiología del COCEPJ, los estudios más recientes han descartado esta asociación etiológica, resaltando que el COCE y el cáncer orofaríngeo son entidades biológicas diferentes, ambas de incidencia creciente en la población joven no fumadora (1,5,9,16).

Varias líneas de investigación coinciden en que la principal diferencia biológica entre el COCEPJ sin antecedentes de exposición al tabaco y/o alcohol, con respecto al de los adultos mayores se encuentra en el microambiente tumoral (MAT),

condicionante principal de la respuesta inmune por parte del huésped, que se refleja en la composición celular del infiltrado inflamatorio y en altos niveles de expresión de PDL-1 (ligando que evita el reconocimiento por el sistema inmunitario) en la superficie de las células tumorales. El MAT particularmente en los COCEPJ induciría una respuesta inmune inicial antitumoral atenuada, mediada por una disminución en la expresión de moléculas presentadoras de antígeno de clase I por parte de los leucocitos y un aumento en la concentración de citocinas inmunosupresoras como TGF- β , IL-6 e IL-10 que inhiben la proliferación y acción citolítica de linfocitos T, suprimen la maduración de células dendríticas y regulan a la baja la acción de macrófagos, células NK y linfocitos T (5). También el MAT induciría en las células presentadoras de antígenos una disminución en la producción de proteínas que intervienen en el procesamiento de antígenos por parte de los macrófagos (5,18,19). Estudios recientes que investigan el MAT en pacientes con COCE en lengua, respaldan el concepto que la densidad, el tipo y la ubicación de los linfocitos infiltrantes tumorales tiene implicancias pronósticas significativas, así los COCE de lengua con infiltrados inflamatorios a predominio de linfocitos CD4 en relación a linfocitos CD3, CD8 y FOXP3 (células Treg) no evidencian invasión linfovascular, apuntando que los linfocitos CD4 tienden a evitar la metástasis temprana e inhiben la tendencia inmunosupresora del MAT. Por el contrario el predominio de células FOXP3 (células Treg) se correlaciona con un mayor riesgo de recurrencia tumoral y una baja tasa de supervivencia libre de enfermedad (5,9).

Mahmood y colaboradores, observaron niveles de ácido úrico sérico más bajo en pacientes jóvenes con COCE en comparación con el grupo de mayor edad. El ácido úrico, un producto final del metabolismo, se ha propuesto como antioxidante, por lo que, niveles bajos del mismo, podrían promover la carcinogénesis, al impedir la eliminación de los radicales libres (21).



Diagnóstico y pronóstico de pacientes jóvenes con COCE

Aún con la accesibilidad de la cavidad oral al examen clínico directo, solo el 40% de los COCE son actualmente diagnosticados en sus estadios iniciales. La tasa de supervivencia del cáncer oral depende en gran medida de la etapa en que se encuentra la enfermedad al momento del diagnóstico. Los pacientes diagnosticados con COCE en una etapa localizada, tienen una probabilidad considerablemente mayor de éxito en el tratamiento y menor morbilidad asociada, que aquellos diagnosticados en una etapa tardía. Por lo tanto el reconocimiento temprano de esta enfermedad es una de las mejores formas de mejorar la tasa de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. El tamizaje periódico de la cavidad oral, puede reducir hasta en un 32% la mortalidad por cáncer oral, el cual consiste en inspeccionar y palpar de manera secuencial todos los tejidos blandos de la cavidad oral y ganglios de cabeza y cuello, poniendo atención especial en las lesiones eritematosas o blancas, ulceraciones y/o lesiones induradas, teniendo siempre presente que, la biopsia incisional de toda lesión sospechosa en su comportamiento biológico, es el estándar de oro para el diagnóstico del COCE (11,13,23). Ante el hallazgo en la cavidad oral de ulceraciones sin causa aparente de más de tres semanas de evolución, de un agrandamiento persistente e inexplicable en región cervical, de una placa roja o roja y blanca consistente con eritroplasia o eritroleucoplasia, o de placas blancas aisladas o múltiples en piso de boca, bordes laterales o cara ventral de lengua sin causa conocida, o cualquier nódulo en labio o cavidad oral que sea compatible con cáncer oral, se recomienda al odontólogo la derivación en un período máximo de 14 días para la evaluación por un especialista en patología oral o cirujano bucomaxilofacial. El pronóstico del cáncer oral se establece en función del estadio de la enfermedad (definido por el tamaño de la lesión, compromiso ganglionar y metástasis a

distancia), estimando en un período de 5 años, la posibilidad de recurrencia loco-regional, así como la tasa de supervivencia de la enfermedad (2,11). El pilar terapéutico fundamental en el COCE es la resección quirúrgica, la cual, debido a su ubicación anatómica, causa alteraciones significativas en las funciones vitales relacionadas con la alimentación, la comunicación y la interacción social de los pacientes afectados (24).

Cuando el diagnóstico es realizado en etapas avanzadas, el tratamiento quirúrgico puede complementarse con radioterapia y/o quimioterapia (9). Al igual que ocurre con la etiopatogenia, el pronóstico y la evolución del COCEPJ es objeto de debate en la literatura, siendo su esclarecimiento particularmente importante para definir el plan de tratamiento y así poder equilibrar el riesgo de recurrencia con la toxicidad a largo plazo, ya que al tratarse de pacientes jóvenes, se espera un período de sobrevida muy largo una vez que logren la curación del cáncer. Históricamente se asociaba al COCEPJ con un pronóstico más pobre, lo que justificaba un tratamiento más agresivo, especialmente en ausencia de factores de riesgo tradicionales (5,6,15).

Sin embargo, actualmente se considera que la edad menor a 40-45 años al momento del diagnóstico, no puede ser la variable independiente que defina la capacidad de respuesta por parte de la neoplasia al tratamiento, su evolución más agresiva, un peor pronóstico o una menor tasa de sobrevida libre de enfermedad, en comparación con los pacientes de edad avanzada. Actualmente varios autores afirman que la concepción clásica de que la edad al momento del diagnóstico condiciona el pronóstico del paciente es errónea y que los estudios que la respaldaban no eran representativos, al basarse en muestras con un número reducido de pacientes (1).

Estudios más recientes demuestran que los pacientes con COCE menores de 40 años tienen resultados similares o mejores que los pacientes de edad más avanzada a los tratamientos onco-

lógicos clásicos, con una mejor tasa de supervivencia (10,21). Así lo demuestran Gamez y colaboradores, en el estudio retrospectivo de 124 pacientes menores de 40 años con COCE diagnosticados en la Clínica Mayo entre 1980 y 2014, al concluir que la respuesta al tratamiento fue similar en los pacientes con COCE independientemente de la edad y por lo tanto el enfoque terapéutico no debe ser condicionado por la misma (1).

También Fan y colaboradores, han demostrado que en términos generales los pacientes jóvenes tienen una tasa de supervivencia a los 5 años significativamente más alta que los pacientes de edad más avanzada (20).

En la misma línea Hanna y colaboradores, concluyeron que el pronóstico a largo plazo de los pacientes con COCEPJ era favorable, al observar que a los 10 años del diagnóstico, un 80% de los pacientes se encontraban libres de enfermedad (19). Blanchard y un equipo de trabajo, a partir de un estudio retrospectivo, donde se comparó la evolución clínica, la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de supervivencia general de pacientes menores de 40 años con COCE, con las presentadas en pacientes de edad más avanzada con el mismo diagnóstico y con el mismo tamaño del tumor (T), compromiso ganglionar (N) y plan de tratamiento, no pudieron establecer ninguna diferencia significativa entre los dos grupos etarios. Destacando además, la necesidad de estudios que permitan identificar las causas por las que ciertos pacientes jóvenes no responden adecuadamente a los tratamientos habituales, presentando recidiva de la enfermedad durante el primer año y por consiguiente un peor pronóstico (15).

CONCLUSIONES

Es importante que los profesionales de la salud tengan presente la posibilidad del desarrollo del COCE en pacientes jóvenes, muchos de ellos sin factores de riesgo clásicos asociados. Siendo un pilar fundamental para el diagnóstico precoz, el examen exhaustivo de los tejidos blandos orales

en la consulta odontológica de rutina, y frente a una lesión con diagnóstico clínico de DPMO o COCE realizar la derivación oportuna y la biopsia incisional correspondiente, para definir su diagnóstico definitivo.

Esta conducta permitirá en muchos casos realizar el diagnóstico en etapas iniciales, con mejor pronóstico, permitiendo un tratamiento menos agresivo, más eficaz y con mejor tasa de supervivencia.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores no reportan ningún conflicto de intereses. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

REFERENCIAS

- (1) Gamez ME, Kraus R, Hinni ML, Moore EJ, Ma DJ, Ko SJ, *et al.* Treatment outcomes of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. *Oral Oncol* [Internet]. 2018; 87(August):43-48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.014> [Consulted 15/08/2020]
- (2) de Moraes EF, Mafra RP, Gonzaga AKG, de Souza DLB, Pinto LP, da Silveira ÉJD. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017; 75(7):1555-1566. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.017> [Consulted 15/08/2020]
- (3) Villanueva FG, Leyva ER, Gaitan LA. Cáncer en pacientes Jóvenes (Parte 1): Análisis clínico e histopatológico de carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal en pacientes jóvenes. Un estudio descriptivo y comparativo en México. *Odontoestomatología* [Internet]. 2016 Mayo [citado 2020 Ago 14]; 18(27):44-48. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-9339201600010006&lng=es.



- (4) Santos HB, dos Santos TK, Paz AR, Cavalcanti YW, Nonaka CF, Godoy GP, *et al.* Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21(2):e151-6. doi: 10.4317/medoral.20770
- (5) Nasser H, St. John MA. The promise of immunotherapy in the treatment of young adults with oral tongue cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020; 5(2):235-42. doi: 10.1002/lio2.366
- (6) Costa V, Kowalski LP, Coutinho-Camillo CM, Begnami MD, Calsavara VF, Neves JI, *et al.* EGFR amplification and expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; 47(7):817-823. doi: 10.1016/j.ijom.2018.01.002
- (7) Jardim JF, Gondak R, Galvis MM, Pinto CA, Kowalski L. A decreased peritumoral CD1a+ cell number predicts a worse prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2018; 72(6):905-13. doi: 10.1111/his.13415.
- (8) Toscano de Brito R, França Perazzo M, Santos Peixoto T, Weege-Nonaka C, de Melo Brito E, Granville-Garcia A. Profile of patients and factors related to the clinical staging of oral squamous cell carcinoma. *Rev. salud pública* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Sep 14]; 20(2): 221-225. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642018000200221&lng=en. <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v20n2.49508>.
- (9) Yosef E, Hilly O, Stern S, Bachar G, Shpitzer T, Mizrahi A. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: Distinct epidemiological profile disease. *Head Neck* 2020; 42(9):2316-2320. doi: 10.1002/hed.26177
- (10) Komolmalai N, Chuachamsai S, Tantiwipawin S, Dejsuvan S, Buhngamongkol P, Wongvised C, *et al.* Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in Northern Thailand. *J Oral Sci* 2015; 57(4):327-34. doi: 10.2334/josnusd.57.327
- (11) Oreamuno YV. Carcinoma oral de células escamosas diagnosticado precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura. *Odovtos* [Internet]. 2017 Apr [citado 2020 Sep 14]; 19(1): 43-50. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-34112017000100043&lng=en. <http://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.28074>
- (12) Ganesh D, Sreenivasan P, Ohman J, Wallström M, Braz-Silva PH, Giglio D, *et al.* Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. *Anticancer Res* 2018; 38(6):3223-3229. doi:10.21873/anticancer.12587
- (13) McCormick NJ, Thomson PJ, Carrozzo M. The Clinical Presentation of Oral Potentially Malignant Disorders. *Prim Dent J* 2016; 5(1):52-63. doi: 10.1177/205016841600500106
- (14) Satgunaseelan L, Allanson BM, Asher R, Reddy R, Low HT, Veness M, *et al.* The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol* 2020; 110:104875. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104875>
- (15) Blanchard P, Belkhir F, Temam S, El Khoury C, De Felice F, Casiraghi O, *et al.* Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case-matched analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(3):1683-1690. doi: 10.1007/s00405-016-4419-1

- (16) dos Santos Costa SF, Brennan PA, Gomez RS, Fregnani ER, Santos-Silva AR, Martins MD, *et al.*
Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: is it any different from older patients?
J Oral Pathol Med 2018; 47(6):541-6.
doi: 10.1111/jop.12642
- (17) Emerick C, Magalhães TG, Barki MC, Crescencio LR, Tucci R, Barros EM, *et al.*
Perfil sociodemográfico e clinicopatológico de 80 casos de carcinoma de células escamosas de boca.
J Bras Patol e Med Lab 2020; 56(1):1-6.
<https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200001>
- (18) Maroun CA, Zhu G, Fakhry C, Gourin CG, Seiwert TY, Vosler PS, *et al.*
An Immunogenomic Investigation of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in Patients Aged 45 Years and Younger.
Laryngoscope 2020; 1-8. doi: 10.1002/lary.28674
- (19) Hanna GJ, Woo SB, Li YY, Barletta JA, Hammerman PS, Lorch JH.
Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma.
Int J Oral Maxillofac Surg 2018; 47(5):568-577.
doi: 10.1016/j.ijom.2017.09.006
- (20) Fan Y, Zheng L, Mao MH, Huang MW, Liu SM, Zhang J, *et al.* Survival analysis of oral squamous cell carcinoma in a subgroup of young patients.
Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(20):8887-8891.
doi: 10.7314/apjcp.2014.15.20.8887
- (21) Mahmood N, Hanif M, Ahmed A, Jamal Q, Saqib M, Khan A. Impact of age at diagnosis on clinicopathological outcomes of oral squamous cell carcinoma patients.
Pak J Med Sci 2018; 34(3):595-599.
doi: 10.12669/pjms.343.14086
- (22) Chandrasekharappa SC, Chinn SB, Donovan FX, Chowdhury NI, Kamat A, Adeyemo AA, *et al.* Assessing the spectrum of germline variation in Fanconi anemia genes among patients with head and neck carcinoma before age 50.
Cancer 2017; 123(20):3943-3954.
doi: 10.1002/cncr.30802
- (23) Pavani N, Srinivas P, Kothia NR, Chandu VC. Recent Advances in the Early Diagnosis of Oral Cancer : A Systematic Review.
Int J Medical Rev 2017; 4(4):119-125.
doi: 10.29252/IJMR-040406
- (24) Netto Soares JR, Dias FL, Monteiro de Araujo Lima RR, Toscano UB, Pastl Pontes AC, Botinelly RD, *et al.* Assessment of quality of life in patients with advanced oral cancer who underwent mandibulectomy with or without bone reconstruction.
Rev Assoc Med Bras 2018; 64(8):710-6.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.08.710>