

Sobrevida de adultos jovens com carcinoma de células escamosas oral em uma população do Brasil

Survival of young adults with oral squamous cell carcinoma in a brazilian population

Marília de Matos Amorim, Maria C. Silva Leite, Lísia Daltro Borges Alves, Carlos A. Lima da Silva, Jean Nunes dos Santos e Valéria Souza Freitas

Recebido 15 novembro 2018 / Enviado para Modificação 2 junho 2019 / Aprovado 29 julho 2019

RESUMO

Objetivo Analisar o perfil e a sobrevida de adultos jovens com carcinoma de células escamosas oral, atendidos entre 2010 a 2016 na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia de Feira de Santana, Brasil.

Métodos Coorte retrospectiva, realizada através das informações dos prontuários de todos os pacientes jovens atendidos no referido centro. Foi realizada análise descritiva das variáveis, teste exato de Fisher, curva de Kaplan-Meier e teste log rank.

Resultados Um total de 35 pacientes foram registrados. A maioria era do sexo masculino, fumantes e etilistas. Os tumores estavam localizados predominantemente em língua, diagnosticados tardiamente e classificados como bem diferenciado, tendo como tratamento de escolha cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia. O tempo mediano de sobrevida foi de 31 meses e 22,8% dos pacientes foram a óbito. As variáveis que apresentaram significância estatística em relação ao tempo de sobrevida foram a localização do tumor e o tipo de tratamento.

Conclusão O perfil e o baixo tempo de sobrevida refletem a necessidade de uma maior atenção à doença nesta população.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas; análise de sobrevida; prognóstico; adulto jovem (*fonte: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To analyze the profile and survival in young adults with oral squamous cell carcinoma, attended at the High Complexity in Oncology of Feira de Santana, Brazil, between 2010 and 2016.

Methods Retrospective cohort, performed through the information of the medical records of all young patients attended in the referred center. Descriptive analysis of the variables, Fisher's exact test, Kaplan-Meier curve and log-rank test were performed.

Results A total of 35 patients were registered. The majority were male, smokers and former alcoholics. Tumors were predominantly localized in the tongue, diagnosed at late stages, classified as well differentiated and treated mainly with surgery associated to radiotherapy and chemotherapy. The median survival time was 31 months and 22.8% of the patients died. The variables that presented statistical significance in relation to the survival time were the tumor site and the type of treatment.

Conclusion The profile and low survival time reflect the need for greater attention to the disease in this population.

Key Words: Squamous Cell Carcinoma; survival analysis; prognosis; young adult (*source: MeSH, NLM*).

MA: OD. M.Sc. Saúde Coletiva. Feira de Santana. Bahia, Brasil.
amorim.mah@hotmail.com
ML: OD. Universidade Estadual de Feira de Santana. Bahia, Brasil.
carolinaleite26@hotmail.com
LB: OD. Universidade Estadual d Feira d Santana. Bahia, Brasil.
lisia_94@hotmail.com
CDS: OD. M. Sc. Saúde Coletiva. Ph.D. Saúde Comunitária. Professor, Adjunto da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Feira de Santana. Bahia, Brasil.
carlosls@carlosls.com.br
JDS: OD. M. Sc. Patologia Oral. Ph.D. Odontologia. Professor Titular da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador. Bahia, Brasil.
jeanpatol@gmail.com
VF: OD. M. Sc. Saúde Coletiva. Ph.D. Patologia Oral. Professora, Adjunta da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Feira de Santana. Bahia, Brasil.
valeria.souza.freitas@gmail.com

RESUMEN**Supervivencia de adultos jóvenes con carcinoma de células escamosas orales en una población de Brasil**

Objetivo Analizar el perfil y la supervivencia de adultos jóvenes con carcinoma de células escamosas atendidos en el Centro de Alta Complejidad en Oncología de Feira de Santana (Brasil), durante el periodo 2010-2016.

Métodos cohorte retrospectivo realizado mediante la información de registros médicos de todos los pacientes jóvenes atendidos en el centro médico mencionado. Asimismo, se hizo un análisis descriptivo de las variables, test exacto de Fisher, curva de Kaplan-Meier y una prueba de rango logarítmico.

Resultados Se registró un total de 35 pacientes: la mayoría, hombres fumadores y exalcohólicos. Gran parte de los tumores fueron hallados en la lengua y diagnosticados en la última fase; asimismo, se clasificaron, se diferenciaron y se trataron con cirugía apoyada en radioterapia y quimioterapia. El tiempo promedio de supervivencia fue de 31 meses. El 22,8% de los pacientes fallecieron. Las variables que demostraron una gran significancia estadística en relación con el tiempo de supervivencia fueron la ubicación del tumor y el tipo de tratamiento.

Conclusión El perfil y el escaso tiempo de supervivencia demuestran que es necesaria una mejor atención de la enfermedad que padece esta población.

Palabras Clave: Carcinoma de Células Escamosas; análisis de supervivência; pronóstico; adulto joven (*fuente: DeCS, BIREME*).

O carcinoma de células escamosas (CCE) oral é uma neoplasia maligna mais comum em indivíduos entre a quinta e a sexta década da vida, geralmente expostos aos principais fatores de risco, como consumo de tabaco e bebidas alcoólicas (1-3). Segundo alguns autores, a incidência em adultos jovens pode variar entre 0,4% a 3,6% de todos os casos, podendo atingir 6,7% a depender da idade de corte dos estudos (4). Além disso, outros estudos têm reportado uma incidência variando de 0,07 a 4,3 novos casos por 100.00 habitantes por ano, a depender da localização anatômica e corte de idade (5).

A etiologia e os fatores de risco associados ao CCE em jovens ainda permanece pouco esclarecida, visto que muitos destes indivíduos não foram expostos aos principais fatores de risco para a doença (6,7). Além disso, alguns autores sugerem que estes fatores de risco talvez não sejam tão relevantes, uma vez que tempo de exposição é pequeno para o processo transformação maligna das lesões, indicando, desta forma, que a doença neste grupo etário possa apresentar um perfil distinto (8).

Todavía, ainda não há um consenso na literatura acerca do curso clínico, prognóstico e sobrevida destes pacientes. Embora muitos estudos relatem semelhanças quanto aos aspectos clínicos do CCE em jovens e idosos, existem controvérsias sobre a etiologia, o comportamento biológico, o prognóstico e a sobrevida nestes pacientes (9). Além disso, diferenças em relação ao critério de definição de idade de um paciente jovem e diferentes metodologias de análise de dados nos estudos geram dificuldades para uma melhor compreensão desses fatores e a sobrevida da doença neste grupo etário (10,11).

Os estudos de análise de sobrevida podem contribuir na descrição do perfil e comportamento da doença e dos fatores prognósticos. Adicionalmente, contribuem no processo

de avaliação da eficiência do sistema de saúde, a qualidade do cuidado, a acessibilidade aos serviços de saúde e, conseqüentemente, à possibilidade de um diagnóstico e tratamento precoce.

Neste sentido, o objetivo deste estudo é analisar o perfil e a sobrevida global de pacientes jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral entre 2010 a 2016 na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia de Feira de Santana, Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, desenvolvido a partir de uma coorte retrospectiva de base hospitalar com portadores de CCE oral. O estudo foi realizado no município de Feira de Santana, Bahia/Brasil. A população do estudo foi composta por adultos jovens, com idade menor ou igual a 45 anos com diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) no período de 2010 a 2016.

Foram incluídos no estudo os pacientes com o diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas de acordo com a classificação da Organização da Organização Mundial de Saúde. Os sítios anatômicos foram classificados nas categorias CO0 a CO9, da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), (CO0 lábio, CO1 base da língua, CO2 outras partes não específicas da língua, CO3 gengiva, CO4 assoalho da boca, CO5 palato, CO6 outras partes não específicas da boca, CO7 glândula parótida, CO8 outras glândulas salivares maiores e CO9 amígdala) (12). Foram excluídos pacientes que apresentaram qualquer outro tipo de câncer, lesões ou desordens potencialmente malignas, doença metastática para a cavidade oral ou tumores de questionável potencial maligno.

Os dados foram obtidos através da revisão de prontuários clínicos dos indivíduos incluídos na pesquisa. O instrumento utilizado foi um formulário específico, pré-testado em um estudo piloto e as variáveis do estudo foram sociodemográficas (idade e sexo), hábitos de vida (consumo de tabaco e bebidas alcoólicas e tempo de exposição), dados da lesão (clínicos, histológicos e de estadiamento), do tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou associação de modalidades), tempo de sobrevida (meses) e status de sobrevida (remissão completa, remissão parcial, doença estável, doença em progressão, fora de possibilidade terapêutica ou óbito) dos indivíduos estudados.

O tempo de sobrevida, em meses, foi definido como o período entre entrada do indivíduo no estudo (data do diagnóstico) até a ocorrência do evento de interesse (óbito) – falha ou da última consulta – censura.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva de todas as covariáveis. Posteriormente, uma análise bivariada entre as variáveis categóricas utilizando o teste exato de Fisher. Para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier, sem e com estratificação, além do teste log rank para avaliar significância estatística, considerando $p < 0,05$.

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., ChiCad. Estados Unidos) e Stata 14.0 para Windows (Statsoft Inc.; <http://www.statsoft.com>).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) sob Parecer nº 2.399.237, CAAE 76778417.4.0000.0053.

RESULTADOS

No período de 2010 a 2016 foram atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia de Feira de Santana, 35 casos de CCE Orais em pacientes jovens. A idade dos pacientes variou de 17 a 45 anos (média \pm desvio padrão de $39,9 \pm 6$ anos) e o tempo de acompanhamento dos pacientes variou de 0 a 61 meses.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (88,6%), com uma relação masculino:feminino de 7,8:1 e eram tabagistas e etilistas (Tabela 1). Além disso, o uso de tabaco e álcool foi em sua maioria por tempo igual ou maior a 25 anos, com 66,7% e 77,8%, respectivamente.

Em relação às variáveis clínicas, a maior parte dos tumores foi diagnosticada em língua (51,5%) e foram classificados como bem diferenciados (41,4%). A maioria dos pacientes foi diagnosticada em estádios avançados (93,8%) da doença. O envolvimento regional dos linfonodos esteve presente em 25 casos (71,4%), dos quais, 19 (76%)

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas e hábitos de vida de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (n=35)

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Sexo		
Masculino	31	88,6
Feminino	04	11,4
Idade		
≤ 25anos	01	02,9
26>45anos	34	97,1
Tabaco^a		
Sim	22	73,3
Não	08	26,7
Bebidas alcoólicas^b		
Sim	18	62,1
Não	11	37,9

a= 5 casos perdidos, b= 6 casos perdidos.

apresentaram envolvimento nodal avançado. Metástases a distância não foram observadas neste estudo. Os pacientes foram tratados principalmente com cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia (33,3%).

Os pacientes diagnosticados em estágios menos avançados (Estádios I e II) foram tratados exclusivamente com tratamento cirúrgico, enquanto os pacientes diagnosticados tardiamente (Estádios III e IV) tiveram, em sua maioria, a terapia combinada como escolha terapêutica, esta associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,00$) (Tabela 3).

Considerando a relação das variáveis preditoras com o óbito causado pela doença, nenhuma variável apresentou significância estatística ($p < 0,05$). Com relação ao tempo de sobrevida, a mediana sobrevida foi de 31 meses e dos 35 pacientes, 8 foram a óbito (Figura 1).

As variáveis que apresentaram significância estatística com relação ao tempo de sobrevida, através do teste log rank, foram a localização primária do tumor e o tipo de tratamento realizado.

DISCUSSÃO

O CCE oral é considerado um grave problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento (13). No Brasil, o câncer de cavidade oral é considerado o quinto mais frequente em homens e o décimo terceiro mais frequente em mulheres (14).

A maior incidência ocorre em indivíduos de meia idade a idosos, com baixa prevalência na população jovem (15). Entretanto, alguns autores têm reportado um aumento da incidência de casos da doença neste grupo etário (16). Uma revisão sistemática realizada por Hussein et al (2017) mostrou uma tendência de aumento no número dos casos de CCE em pacientes jovens em todo o mundo, revelando uma heterogeneidade significativa em todos os estudos ($p < 0,0001$) (17). Além disso, tem sido sugerido

Tabela 2. Distribuição das características clínicas e histológicas de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (n=35)

	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Localização primária		
Lábio	03	08,6
Língua	18	51,4
Assoalho	04	11,4
Outras partes	10	28,6
Diferenciação do tumor^a		
Bem diferenciado	12	41,4
Moderadamente diferenciado	10	34,5
Pouco diferenciado	07	24,1
Estadiamento^b		
I e II	02	06,2
III e IV	30	93,8
Tratamento^c		
Cirurgia	04	12,1
Quimioterapia	02	06,1
Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia	11	33,3
Cirurgia e Quimioterapia	01	03,0
Quimioterapia e Radioterapia	10	30,3
Recusa de tratamento	05	15,2

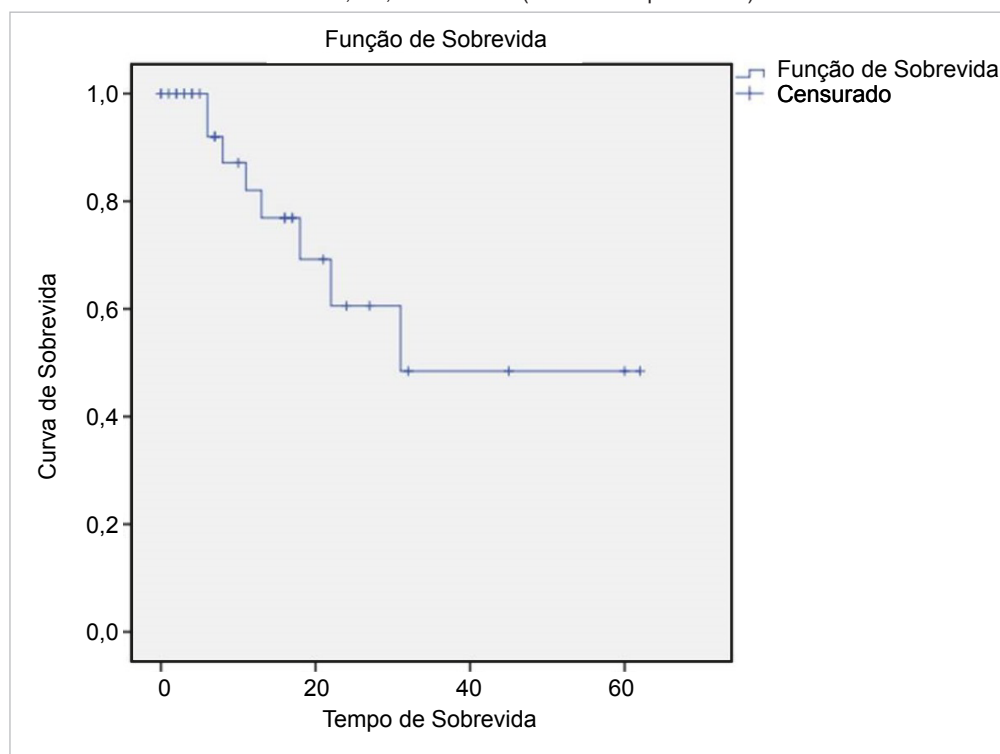
a= 6casos perdidos, b=3 casos perdidos, c=2 casos perdidos.

Tabela 3. Tipo de tratamento realizado em diferentes estádios dos tumores em adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, Feira de Santana, 2010 a 2016

Estadiamento	Tratamento				p valor
	Cirurgia	Quimioterapia	Terapia combinada	Recusa de tratamento	
I e II	02	00	00	00	0,004*
III e IV	00	02	22	05	
Total	02	02	22	05	

*teste exato de Fisher.

Figura 1. Curva de sobrevida de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (Curva de Kaplan Meier)



por alguns autores um pior prognóstico nestes pacientes (18).

De uma forma geral, observaram-se semelhanças entre as características sociodemográficas e clínicas apresentadas pelos indivíduos investigados do nosso estudo e aquelas descritas por outros autores. A maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino, estando estes achados de acordo com os estudos de Iype *et al.* (2004) (19). Entretanto, Patel *et al.* (2011) observaram um aumento da taxa de incidência em adultos jovens principalmente entre mulheres brancas (20). As lesões estavam predominantemente localizadas em língua (51,5%) e foram diagnosticadas em estágios mais avançados da doença (93,8%), estando estes achados de acordo com um outro estudo (21).

O CCE oral é uma doença multifatorial, envolvendo fatores ambientais, genéticos e relacionados ao estilo de vida, destacando-se como principais fatores de risco o uso do tabaco nas suas variadas formas, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, exposição à radiação ultravioleta (considerando-se o câncer de lábio), radiação ionizante e vírus oncogênicos (22).

Para alguns autores, o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas talvez não seja tão relevante no caso da doença em adultos jovens, uma vez que o tempo de exposição a esses fatores é muito curto para produzir transformações malignas nesse grupo (23). No presente estudo, portanto, a maioria dos pacientes consumia tabaco e bebidas alcoólicas por um tempo igual ou maior a 25 anos, corroborando com os achados de Lipkin e colaboradores (1985) que encontraram o predomínio de indivíduos fumantes e etilistas crônicos em adultos jovens (24). Apesar disso, outros autores observaram uma menor frequência de exposição a estes fatores de risco em indivíduos jovens (25).

Independentemente da ausência ou presença de tais fatores, é relevante considerar a história familiar do paciente, uma vez que, apesar da presença de fatores de risco exógenos, nos jovens estes coexistem por menos tempo, o que leva à suspeita de fatores de origem genética, viral ou de hábitos alimentares (26). O presente estudo, porém, não avaliou o histórico familiar.

Para Zheng e colaboradores (2001) os fatores relacionados a *etiopatogênese* do CCE oral em adultos jovens são diferentes daqueles relacionados a doença em adultos de meia idade e idosos, podendo ser considerada uma entidade diferente, envolvendo alterações genéticas específicas (27). Para Chang *et al.* (2013), a maioria dos jovens com a neoplasia não apresenta histórico familiar de câncer (28). Para outros autores, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em adultos jovens pode ser uma possível explicação para a etiologia da doença, principalmente

devido a mudanças no comportamento sexual que vem acontecendo ao longo dos últimos anos (29).

Quanto a localização, a maior parte dos casos do nosso estudo foi diagnosticada em língua, estando estes dados de acordo com outros estudos, que reportam que a maioria dos casos da neoplasia em adultos jovens apresentaram esta localização anatômica, assim como em idosos (30).

O grau de diferenciação do tumor mais frequente foi o bem diferenciado, semelhante a outro estudo (31). Segundo De Moraes *et al.* (2017) a maioria dos estudos não identifica diferenças estatisticamente significativas na gradação histológica entre adultos jovens e idosos (32).

No presente estudo, a maioria dos tumores foi diagnosticada em estágio avançado da doença (estádios III e IV). Estes resultados corroboram com os achados de Pytynia *et al.* (2004) que compararam CCE oral em jovens e idosos verificou que em ambos os grupos a maior parte dos participantes possuíam estadiamento avançado (III ou IV) (33).

O tipo de tratamento mais frequente no nosso estudo foi a terapia combinada, com cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia (31,3%) e quimioterapia e radioterapia (28,1%). Estudos que avaliaram a doença em pacientes jovens mostraram que em grande parte, a ressecção cirúrgica do tumor é o tratamento de eleição, isolado ou combinado a radioterapia e/ou quimioterapia, semelhante aos resultados dos estudos em pacientes idosos (34).

Em relação a associação entre óbito e as variáveis preditoras, observa-se que nenhuma variável apresentou significância estatística, provavelmente pelo pequeno número de indivíduos estudados.

Apesar de alguns estudos indicarem que o CCE escamosas oral é mais agressivo em adultos jovens quando comparado aos idosos, apresentando uma maior frequência de metástases linfonodais, maior taxa de recidiva, menor sobrevida e pior prognóstico, ainda não existe na literatura um consenso acerca do prognóstico nos diferentes grupos (35). No nosso estudo, o tempo mediano de sobrevida dos pacientes foi de 31 meses e 22,8% dos pacientes foram a óbito. De forma geral, o diagnóstico realizado tardiamente dificulta o prognóstico e o tempo de sobrevida dos pacientes. Para Pinheiro, Cardoso e Prado (2010) o estadiamento avançado pode ser explicado pela demora na procura de tratamento, desconhecimento da doença, e dificuldades socioeconômicas (36). Além disso, destaca-se a associação entre os determinantes sociais em saúde e a ocorrência da doença, uma vez que pacientes menos privilegiados socialmente tendem a ter dificuldade de acesso aos serviços de saúde (37).

Alguns autores reportam fatores preditivos de prognóstico e sobrevida, como a idade, recorrência, tratamento da doença, o sistema de estadiamento clínico TNM, a

gradação histológica de malignidade e a localização primária do tumor, podendo estes influenciar no tempo de sobrevida dos casos de CCE oral (38). No presente estudo, as variáveis que apresentaram significância estatística através do teste log rank foram a localização primária do tumor e o tipo de tratamento realizado.

Com relação a localização primária do tumor, esta é considerada um bom indicador de prognóstico e sua influência com o tempo de sobrevida tem sido relacionada com a presença de metástase regional, onde uma diminuição gradual no tempo de sobrevida tem sido observada em pacientes diagnosticados com CCE localizados em região de língua, região retromolar e orofaringe (39).

Segundo alguns estudos, adultos jovens possuem altas taxas de recorrência da doença, tais taxas podem ser explicadas devido à falta de tratamento adequado ou ao comportamento biológico diferente dos tumores envolvendo este grupo de indivíduos. Devido às abordagens de tratamento semelhantes utilizadas em pacientes jovens e idosos, é possível que os tumores em jovens apresentem um comportamento biológico diferenciado que pode estar influenciando o prognóstico nestes indivíduos (40).

Os resultados do nosso estudo devem ser observados levando em consideração suas limitações, já que contou com um número pequeno de indivíduos no estudo e formado por apenas adultos jovens. Além do curto período de acompanhamento dos pacientes devido ao pouco tempo de implantação da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia. Dessa maneira, é recomendável a realização de novos estudos, envolvendo um número maior de pacientes e um maior tempo de acompanhamento dos casos, para um melhor esclarecimento dos fatores preditivos relacionados a sobrevida em adultos jovens com CCE oral.

Neste estudo foram encontrados 35 casos da neoplasia em jovens com idade igual ou inferior a 45 anos, atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia no período de 2010 a 2016. A maioria dos pacientes foi de homens, tabagistas e etilistas crônicos. Os tumores estavam localizados predominantemente em língua e diagnosticados em estágios avançados, eram principalmente bem diferenciados e tratados por cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia. O tempo de sobrevida dos pacientes foi de 31 meses e 22,8% destes foram a óbito. O baixo tempo de sobrevida e o grande percentual indivíduos diagnosticados tardiamente refletem a necessidade de uma maior atenção voltada para esta neoplasia, nesta população, além de estratégias para redução de fatores de risco e diagnóstico precoce.

Desta forma, os resultados deste estudo contribuem para uma compreensão mais ampliada no âmbito da atenção à saúde, permitindo ao Serviço de Saúde um

melhor entendimento do comportamento da doença, buscando desta forma melhorar a qualidade do serviço prestado ao paciente oncológico ♣

Agradecimentos: A equipe da UNACON pela disposição e produtividade para a realização da coleta de dados.

Conflito de interesses: Não.

REFERÊNCIAS

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(4-5):309-16. DOI:10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
2. Scully C, Bagan J V. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009; 15(6):388-99. DOI:10.1111/j.1601-0825.2009.01563.x.
3. Arrais-Ribeiro GL, Clementino MA, Cesarino Gomes M da N, Firmino RT, Lins Dantas Siqueira MB, Granville-Garcia AF. Smoking, behavioral factors and familial environment: a population based study with Brazilian adolescents. *Rev Salud Pública.* (Bogotá) 2013 [cited 2018 Oct 12];15(3):342-53. Available from: <https://bit.ly/3poGGNF>.
4. Cusumano RJ, Persky MS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. *Head Neck Surg.* 1988; 10(4):229-34. DOI:10.1186/1758-3284-4-28.
5. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - A comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001;37(5):401-18. DOI:10.1016/s1368-8375(00)00135-4.
6. Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK, Cherian T, Sugar AW, Scully C, et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1992; 28B(2):113-20. DOI:10.1016/0964-1955(92)90038-3.
7. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: A case-control study. *Oral Oncol.* 2004;40(3):304-13. DOI:10.1111/j.1600-0714.2004.00222.x.
8. Hirota SK, Migliari DA, Sugaya NN. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem: relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 2006;81(3):251-4. DOI:10.1590/S0365-05962006000300007.
9. Sasaki T, Moles DR, Imai Y, Speight PM. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34(3):129-33. DOI:10.1590/S0365-05962006000300007.
10. Morris LGT, Ganly I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. *Oral Oncol.* 2010; 46(4):292-6. DOI:10.1016/j.oraloncology.2010.01.015.
11. Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol.* 2010; 35(4):307-12. DOI:10.1111/j.1749-4486.2010.02164.x.
12. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO classification of tumours of the head and neck. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
13. Komolmalai N, Chuachamsai S, Tantiwipawin S, Dejsuvan S, Buhngamngkol P, Wongvised C, et al. Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. *J Oral Sci. Nihon University School of Dentistry.* 2015; 57(4):327-34. DOI:10.2334/josnusd.57.327. DOI:10.2334/josnusd.57.327.
14. Brasil. Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2019 [cited 2019 Oct 12]. Available from: <https://bit.ly/35pjmYr>.
15. Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. *Cancer.* 1985; 55(2):441-4.

16. MacKenzie J, Ah-See K, Thakker N, Sloan P, Maran AG, Birch J, et al. Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: What is the aetiology? *Oral Oncol.* 2000; 36(4):387-9. DOI:10.1016/s1368-8375(00)00009-9.
17. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2017; 82:115-27. DOI:10.1016/j.ejca.2017.05.026.
18. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J.* 2000; 188(5):262-5. DOI:10.1038/sj.bdj.4800449.
19. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Nair MK. Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 42(3):185-9. DOI:10.1016/j.bjoms.2004.02.008.
20. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11):1488-94. DOI:10.1200/JCO.2010.31.7883.
21. Losi-Guembarovski R, Menezes RP de, Polisel F, Chaves VN, Kuasne H, Leichsenring A, et al. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. *Epidemiologia do câncer bucal em pacientes do Estado do Paraná, Sul do Brasil.* *Cad Saúde Pública.* 2009 [cited 2018 Oct 12]; 25(2):393-400. Available from: <https://bit.ly/32D9Ajw>.
22. Rezende CP de, Ramos MB, Daguila CH, Dedivitis RA, Rapoport A. Oral Health Changes in Patients with Oral and Oropharyngeal Cancer. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008 [cited 2018 Oct 12]; 74(4):596-600. Available from: <https://bit.ly/32D9KaC>.
23. Venturi BRM, Pamplona ACF, Cardoso AS. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004; 70(5):679-86. DOI:10.1590/S0034-72992004000500016.
24. Lipkin A, Miller RH, Woodson GE. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx in young adults. *Laryngoscope.* 1985; 95:790-3. DOI:10.1288/00005537-198507000-00008.
25. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med.* Medknow Publications. 2001 [cited 2019 Oct 12];47(3):171-6. Available from: <https://bit.ly/35mi3JJ>.
26. Bodner E, Palgi Y, Kaveh D. Does the Relationship Between Affect Complexity and Self-Esteem Differ in Young-Old and Old-Old Participants? *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci.* 2012; 68(5):665-73. DOI:10.1093/geronb/gbs095.
27. Zheng Y, Shen H, Sturgis EM, Wang LE, Eicher SA, Strom SS, et al. Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Carcinogenesis.* 2001; 22(8):1195-9. DOI:10.1093/carcin/22.8.1195.
28. Chang T-S, Chang C-M, Ho H-C, Su Y-C, Chen L-F, Chou P, et al. Impact of young age on the prognosis for colorectal cancer: A population-based study in Taiwan. *PLoS One.* 2013; 8(9). DOI:10.1093/jco/hyx110.
29. Fan Y, Zheng L, Mao M-H, Huang M-W, Liu S-M, Zhang J, et al. Survival Analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Subgroup of Young Patients. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014; 15(20):8887-91. DOI:10.7314/APJCP.2014.15.20.8887.
30. Garavello W, Spreafico R, Gaini RM. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol.* 2007; 43(9):894-7. DOI:10.1016/j.oraloncology.2006.10.013.
31. Manuel S, Raghavan SKN, Pandey M, Sebastian P. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 32(2):167-73. DOI:10.1054/ijom.2002.0271.
32. 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.* 2017; 75(7):1555-66. DOI:10.1016/j.joms.2016.12.017.
33. Pytynia KB, Grant JR, Etzel CJ, Roberts D, Wei Q, Sturgis EM. Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2004; 130(7):869-73. DOI:10.1001/archotol.130.7.869.
34. Mallet Y, Avalos N, Le Ridant AM, Gangloff P, Moriniere S, Rame JP, et al. Head and neck cancer in young people: A series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129(12):1503-8. DOI:10.3109/00016480902798343.
35. Warnakulasuriya S, Mak V, Möller H. Oral cancer survival in young people in South East England. *Oral Oncol.* 2007; 43(10):982-6.
36. Pinheiro SMS, Cardoso JP, Prado FO. Conhecimentos e Diagnóstico em Câncer Bucal entre Profissionais de Odontologia de Jequié, Bahia. *Rev Bras Cancerol.* 2010;56(2):195-205. DOI:10.1016/j.oraloncology.2006.11.021.
37. Martins JD, Andrade JOM, Freitas VS, Araújo TM de. Determinantes sociais de saúde e a ocorrência de câncer oral: uma revisão sistemática de literatura. *Rev. Salud Pública.* (Bogotá) 2015; 16(5):786-98. DOI:10.15446/rsap.v16n5.40083.
38. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006; 42(3):229-39. DOI:10.1016/j.oraloncology.2005.05.008.
39. Arthur K, Farr HW. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. *Am J Surg.* 1972; 124(4):489-92. DOI:10.1016/0002-9610(72)90073-6.
40. Siriwardena BSMS, Tilakaratne A, Amaratunga EAPD, Tilakaratne WM. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol.* 2006; 42(8):831-6. DOI:10.1016/j.oraloncology.2005.12.001.