

CÂNCER DE OROFARINGE EM PACIENTES JOVENS: REVISÃO DE LITERATURA

OROPHARYNX CANCER IN YOUNG PATIENTS: LITERATURE REVIEW

Marlene Xavier de Andrade *
Michele Rosas Couto Costa **
Marcelo Victor Coelho Marques ***
Júlia dos Santos Vianna Néri ****
Juliana Borges de Lima Dantas *****

Unitermos:

Carcinoma;
Orofaringe;
Pacientes jovens.

RESUMO

Introdução: O câncer de cabeça e pescoço apresenta crescimento exponencial em jovens, embora ocorra preferencialmente em indivíduos com idade avançada e do sexo masculino. A literatura aponta evidências que o carcinoma de células escamosas (CEC) em jovens seja uma entidade distinta. Desta maneira, estudos têm buscado por outros fatores etiológicos, além daqueles sabidamente reconhecidos, como tabagismo e etilismo. **Objetivo:** Promover uma revisão narrativa de literatura sobre o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço em indivíduos jovens e suas características clínicas e histológicas, com vistas à relevância do diagnóstico precoce e prognóstico favorável. **Material e Métodos:** Foram utilizadas as bases de dados: *Pubmed* e *LILACS*, além do Google Acadêmico, através da utilização de termos DeCS/MeSH em inglês e português, com o cruzamento do operador booleano AND. A seleção dos trabalhos foi feita no período de janeiro a agosto de 2022. **Resultados:** Um total de 39 estudos foram incluídos no presente trabalho. Foi observado que o CEC em jovens apresenta comportamento mais invasivo em comparação aos pacientes com idade mais avançada, estando o HPV 16 e 18 entre os principais fatores causais dessa neoplasia. A cirurgia associada com a radioquimioterapia são as modalidades mais adotadas para o tratamento, todavia sua escolha depende do estadiamento tumoral. **Considerações finais:** Torna-se indispensável a realização de prevenções primárias e diagnóstico precoce do CEC em jovens usuários de tabaco e álcool, bem como campanhas de conscientização de sexo protegido e vacinas contra o HPV de alto risco.

* Aluna de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA)

** Aluna de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA)

*** Aluno de graduação em Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA)

**** Mestre em Estomatologia. Doutora do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - UFBA. Professora da Faculdade Adventista da Bahia

***** Mestre em Estomatologia. Doutora do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA. Professora da Faculdade Adventista da Bahia. Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Uniterms:

Carcinoma;
Oropharynx;
Young patients.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancer has an exponential growth in young people, although it occurs preferentially in older and male individuals. The literature points to evidence that squamous cell carcinoma (SCC) in young people is a distinct entity. In this way, studies have searched for other etiological factors, in addition to those known to be recognized, such as smoking and alcohol consumption. **Objective:** Promote a narrative literature review on the development of head and neck cancer in young individuals and its clinical and histological characteristics, with a view to the relevance of early diagnosis and favorable prognosis. **Material and Methods:** The following databases were used: Pubmed and LILACS, in addition to Google Scholar, through the use of DeCS/MeSH terms in English and Portuguese, with the crossing of the Boolean operator AND. The selection of studies was carried out from January to August 2022. **Results:** A total of 39 manuscripts were included in the present study. It was observed that SCC in young people has a more invasive behavior compared to patients of older age, with HPV 16 and 18 being among the main causal factors of this neoplasm. Surgery associated with radiochemotherapy are the most adopted modalities for treatment, however their choice depends on the tumor staging. **Final considerations:** It is essential to carry out primary prevention and early diagnosis of SCC in young tobacco and alcohol users, as well as campaigns to raise awareness of protected sex and vaccines against high-risk HPV.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma de Células Escamosas (CEC) corresponde a cerca de 90-95% dos casos de câncer em região de cabeça e pescoço, sendo o tipo de neoplasia mais prevalente nessa região, e que ocorre, preferencialmente em indivíduos do sexo masculino, leucodermas e com faixa etária entre a quinta e a sétima décadas de vida^{1,2}. Há alta taxa de incidência no Brasil e no mundo³, com destaque para o câncer de cavidade oral, que ocupa a 5ª colocação em homens, de acordo com o último levantamento do Instituto Nacional do Câncer (INCA)⁴. Na região de cabeça e pescoço, a neoplasia de orofaringe representa cerca de 18,5% dos casos⁵ e estima-se que para cada ano do triênio 2020/2022 sejam diagnosticados 15.190 novos casos no Brasil⁴.

Embora, a média de idade de pacientes com câncer nessa região seja elevada, em que 95% dos casos acometem indivíduos após os 45 anos de idade, há uma tendência crescente de ocorrência em indivíduos jovens^{2,6,7}. A sua etiologia é multifatorial, com envolvimento de

fatores intrínsecos e extrínsecos, com destaque para o uso contínuo do álcool e do tabaco. Entretanto, estudos têm sugerido outras possíveis causas que possam estar relacionadas ao carcinoma no público jovem, a exemplo do HPV (Papiloma vírus humano)^{7,8}.

A literatura recente aponta que o CEC de orofaringe em pacientes jovens representa uma entidade distinta em comparação aos indivíduos com idade avançada, com possíveis fatores etiológicos e comportamento biológicos distintos⁸. Sabe-se que, apesar dos fatores de risco convencionais possivelmente estarem presentes em pacientes jovens, é aceitável elucidar que em muitos casos, esse público possivelmente esteve exposto ao álcool e tabaco por um período reduzido, em comparação aos indivíduos com idade superior⁹.

A avaliação dos diferentes fatores etiológicos tem sido amplamente investigada, a fim de encontrar uma melhor estratégia terapêutica para o CEC em pacientes jovens.

Desta maneira, o presente estudo teve como objetivo promover uma revisão narrativa de literatura sobre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço em indivíduos jovens e suas características clínicas e histológicas, com vistas à relevância do diagnóstico precoce e prognóstico favorável.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada a partir da busca bibliográfica e de artigos científicos no período de janeiro a agosto de 2022, nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Pubmed* e *LILACS*, além da literatura cinzenta do Google Acadêmico, no intuito de encontrar estudos relevantes para o determinado trabalho. Nas duas primeiras, realizou-se a busca por meio de descritores DeCS/MeSH em inglês, através do cruzamento com o operador booleano AND: “oral cancer” AND “young patients” AND “oropharynx”. Já no Google acadêmico, foram pesquisados os mesmos descritores em português: “câncer de boca” E “pacientes jovens” E “orofaringe”.

A fim de se obter os critérios de inclusão, além de trabalhos na língua inglesa e portuguesa e sem período definido de publicação, estes deveriam discutir os aspectos epidemiológicos, fatores etiológicos para o desenvolvimento do CEC de cabeça e pescoço em pacientes jovens, com destaque para a região de orofaringe, além das características gerais desse tumor. Os critérios de exclusão foram: artigos que fugissem da temática desejada, cartas ao editor e anais de eventos.

Inicialmente, foram encontrados 235 artigos, 3 no *Pubmed*, 5 no *LILACS* e 201 no Google Acadêmico, além de 26 periódicos obtidos através de livre busca, em que se utilizou as próprias referências de artigos previamente selecionados. Após todas as etapas de refinamento, 39 estudos foram incluídos, com base na leitura inicial dos títulos e resumos, seguido pela análise crítica de cada artigo. O Quadro 1 exemplifica os trabalhos encontrados para a construção do presente trabalho.

Quadro 1. Cruzamentos dos descritores DeCS/MeSH e o número de estudos encontrados.

Plataformas de busca	Descritores usados	Resultado da seleção inicial	Artigos excluídos	Total
<i>Pubmed</i>	“oral cancer” AND “young patients” AND “oropharynx”	3	2	1
LILACS	“oral cancer” AND “young patients” AND “oropharynx”	5	3	2
Google acadêmico	“câncer de boca” AND “pacientes jovens” AND ‘orofaringe”	201	191	10
Livre busca	-	26	0	26
Total		235	196	39

Fonte: própria do autor, 2022.

REVISÃO DE LITERATURA

Aspectos gerais e características histológicas do CEC de cabeça e pescoço

Pacientes com idade inferior a 40 anos, representam aproximadamente 6% de todas as neoplasias de cabeça e pescoço. A literatura atual constata que há um crescente aumento nos números de CEC nesse público, e embora ainda existam controvérsias, acredita-se numa possível entidade distinta possivelmente associada, com fatores etiológicos e biológicos distintos, em relação aos que ocorrem em pacientes idosos^{2,8}.

As lesões malignas no público jovem, em geral, são mais invasivas, principalmente nos indivíduos que não apresentam hábitos sabidamente deletérios. Além de avaliar os parâmetros clínicos da lesão, como o tamanho do tumor (T), envolvimento de linfonodos regionais (N) e ocorrência de metástase à distância (M), outros critérios devem ser investigados nesses pacientes, como as características histopatológicas moleculares^{6,8}.

Histologicamente, o CEC tem origem no epitélio pavimentoso estratificado, com o surgimento de células escamosas epiteliais malignas, que apresentam diferenças celulares em relação às células normais do epitélio, além do comportamento invasivo, em direção ao tecido conjuntivo subjacente¹⁰. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022¹¹, o CEC pode, então, ser classificado em três categorias histológicas de malignidade: pouco diferenciado, moderadamente diferenciado e bem diferenciado. A classificação pouco diferenciada se manifesta com células imaturas e múltiplas mitoses típicas e atípicas. O CEC moderadamente diferenciado apresenta atividade mitótica, certo grau de pleomorfismo celular e pouca ceratinização. Já o bem diferenciado se assemelha ao padrão normal do epitélio escamoso¹¹⁻¹³.

Nos últimos anos, houve um aumento na investigação de marcadores biológicos específicos para a manifestação do CEC de cabeça e pescoço em pacientes jovens, o qual indicou que para que ocorra a progressão da doença, são necessárias alterações no microambiente, como a ação de fatores de transcrição e de crescimento, e seus respectivos receptores; transdutores de sinais; reguladores do ciclo celular p16 e p53; proteínas envolvidas no processo de apoptose e proliferação celular; enzimas proteolíticas; componentes da matriz extracelular (MEC); além de outras vias que participam do estímulo de desenvolvimento dessas células neoplásicas^{2,7,8}.

Características clínicas

De maneira geral, o estadiamento clínico do CEC é compreendido por variados estágios de manifestação da doença, identificados pelos achados clínicos, a fim de entender todo o processo dessa neoplasia¹⁴. As principais áreas de ocorrência do carcinoma em pacientes jovens são a borda lateral e posterior de língua, seguido pelo assoalho, mucosa jugal, vermelhão do lábio, gengiva e orofaringe, que inclui palato mole, amígdala e faringe posterior^{9,15}.

O CEC pode surgir através da manifestação de lesões potencialmente malignas como a leucoplasia, eritroplasia ou eritroleucoplasia. Os estágios iniciais apresentam-se como lesões indolores, com aspectos exofíticos ou endofíticos¹⁶. Na maioria dos casos,

a característica clássica pode ser descrita como uma lesão ulcerada, persistente, com bordas elevadas e endurecidas, com presença de necrose central, em decorrência da infiltração periférica do tecido subjacente e com crescimento rápido¹⁷.

Os primeiros sinais clínicos identificados são pequenas feridas que não cicatrizam, ausência de sintomatologia na fase inicial, dificuldade para deglutir alimentos ou até mesmo uma dor na garganta que não regride. A sintomatologia dolorosa geralmente só se faz presente em casos de estadiamento mais avançado.

Fatores de risco

Tabagismo e etilismo

O tabaco é considerado um fator de risco independente, com elevado potencial carcinogênico, em que suas substâncias são capazes de provocar reações oxidativas nos tecidos orais, danos ao DNA, mutagênese e modificação no ciclo celular. Cerca de 90% dos casos de CEC em cabeça e pescoço estão associados a indivíduos que fazem o uso crônico dessa droga^{7,19}.

Estudos evidenciam que o tabaco é amplamente utilizado pelos jovens, com aumento significativo do risco de desenvolvimento do câncer de boca e de orofaringe, uma vez que iniciado o consumo precoce por adolescentes, torna ainda mais difícil sua interrupção na vida adulta²⁰. Indivíduos que fumam tem cinco vezes mais chances de desenvolver o câncer nessas regiões¹⁸ e se associado ao álcool, o risco sobe para dez vezes²¹.

O consumo do álcool causa grande efeito negativo no organismo, pois altera o metabolismo das células epiteliais e ativa substâncias carcinogênicas, com consequente aumento da vulnerabilidade da mucosa oral, uma vez que se encontra mais susceptível à penetração desses agentes nos tecidos^{5,8}.

Apesar da controvérsia sobre o etilismo se mostrar um fator isolado para o desenvolvimento do câncer de orofaringe, sua associação com o tabagismo traz, de forma predominante, o desenvolvimento do CEC. Sendo assim, indivíduos jovens que consomem de forma frequente o álcool apresentam alto risco para a

manifestação dessa doença⁷.

Já está bem consolidado na literatura que o etilismo e o tabagismo não são os únicos fatores causais do CEC em jovens. Outros possíveis fatores como, predisposição genética, deficiência imunológica e nutricional, agentes microbiológicos, como a infecção pelo HPV, também caracterizam a sua etiologia^{22,23}.

Soma-se a isso, o fato de que, mesmo presentes tais fatores de risco em indivíduos com idade inferior aos 40 anos, vale lembrar que, a exposição ocorre por um curto período de tempo, em comparação a indivíduos com idade mais avançada. Além disso, ressalta-se a reflexão sobre se esse tempo de exposição é suficiente para manifestar alterações neoplásicas e torná-los fatores etiológicos para a evolução do câncer²⁴.

Papiloma Vírus Humano (HPV)

Atualmente, a infecção pelo vírus HPV em jovens é um fator de risco potencial associado a neoplasias em região de cabeça e pescoço, em especial, as que ocorrem em orofaringe. De acordo com o estudo de Ribeiro e Farinha (2020)⁸, pacientes com CEC nessa região e HPV positivos apresentam uma entidade tumoral distinta em relação aos HPV negativos, por expor um fator cancerígeno específico.

Acredita-se que o motivo do crescente aumento de neoplasias em orofaringe em pacientes jovens positivados para o HPV, se deve ao elevado potencial carcinogênico desse vírus, capaz de causar uma transformação maligna celular, associada também com fatores genéticos. Uma vez que, a vida sexual iniciada de forma precoce e a prática frequente de sexo oral desprotegido, contribuem para a incidência principalmente do HPV-16 e HPV-18 de alto risco, e sua associação para malignidade em orofaringe²⁵. A contaminação acontece através do contato direto da mucosa oral ou de órgãos genitais infectados, sendo o ato sexual a principal via de transmissão do vírus²⁶.

O HPV-16 e HPV-18 têm atividade oncogênica ligada a expressão de suas oncoproteínas E6 e E7 nas células neoplásicas, que atuam na imortalização e na transformação do ciclo celular. A E6 se liga a p53 (proteína supressora de tumor), ao mesmo tempo que a E7 se liga a pRb, responsável por regular a transcrição do ciclo celular, sequestrando-a e

inativando-a. Juntas, regulam basicamente todas as funções biológicas essenciais para a homeostase celular normal, o que contribui para o mecanismo de transformação maligna dessa célula²⁷. O genótipo que possui maior potencial carcinogênico em jovens é o HPV-16, por possuir 32 vezes maior risco para o desenvolvimento do CEC nesses pacientes²⁸.

Alterações genômicas pelo HPV-16 e HPV-18 apresentam-se como importantes fatores etiológicos para o carcinoma de orofaringe em jovens e sua infecção associa-se a mais de 70% dos casos de câncer nessa região, quando comparados com pacientes com idade mais avançada²⁷.

A infecção viral acontece através do tropismo do vírus pelas células basais do epitélio, que se encontram em estado de diferenciação ou de divisão. Na sequência, ocorre a penetração e replicação no núcleo celular. As células infectadas são divididas e espalham-se lateralmente, e o vírus internaliza-se na mucosa do hospedeiro por meio de microlesões, manifestando assim, um tempo de incubação alterável. A célula infectada também pode crescer por infiltração contínua, não identificando os limites das estruturas anatômicas existentes, o que pode causar metástase por vias linfáticas e sanguíneas, através da origem de células malignas em outros tecidos²⁹.

Predisposição genética

Alterações genômicas específicas nas células tumorais ou em genes críticos, bem como a ativação do protooncogene e dos genes supressores de tumor, são agentes que indicam um possível risco para o desenvolvimento de CEC em pacientes jovens, principalmente naqueles que não apresentam histórico de exposição a carcinógenos sabidamente conhecidos^{2,8}. De acordo com Koch et al. (1999)³⁰, a oncogênese em jovens pode ser totalmente distinta da que ocorre em idosos, com possível predominância genética não determinada para o câncer de orofaringe.

Diagnóstico, Prognóstico e Tratamento

A maioria dos jovens com câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados em estágios mais avançados, ou seja, segue o

mesmo padrão de pacientes oncológicos com idade mais elevada^{2,23}. O atraso no diagnóstico pode ser explicado pela falta de procura por atendimento, pois muitos pacientes só buscam ajuda quando percebem que alguns sintomas perduram por um longo período, como a presença de ulceração dolorosa ou uma massa anormal na região¹⁸.

Com isso, o diagnóstico tardio traz grandes consequências para esse público, pois, além de influenciar de forma negativa na qualidade de vida, com risco elevado de mortalidade, interferem ainda mais no prognóstico dessa doença, com maior incidência de metástases linfonodais³¹.

Em contrapartida, a literatura relata menor número de recorrências de metástases à distância nesses pacientes, o que promove uma melhor taxa de sobrevida³². Desta maneira, faz-se necessário ressaltar que pacientes jovens com CEC de cabeça e pescoço com fatores de risco detectáveis, apresentam um melhor prognóstico quando comparados a pacientes que não apresentam fatores associados com a doença⁸.

O diagnóstico precoce do CEC deve incluir exame clínico minucioso realizado pelo Cirurgião-dentista, percepção de possíveis manifestações de lesões potencialmente malignas e diagnóstico diferencial. O padrão ouro para se obter o diagnóstico continua sendo a biópsia incisional, realizada para confirmar os possíveis achados clínicos dessa neoplasia³³.

A principal medida para determinar o tratamento nesses pacientes é o estadiamento clínico e o grau histológico em que a neoplasia se encontra. O tratamento primordial é a cirurgia, no entanto, em pacientes jovens, em que o comportamento do tumor tende a ser mais agressivo, a cirurgia pode ser associada a outras modalidades de terapias adjuvantes, como a radioterapia loco-regional e a quimioterapia³⁴.

Yip et al. (2010)³⁵ constataram que a sobrevida geral de pacientes jovens a tratamentos combinados com cirurgia mais terapia adjuvante foi melhor quando comparada a pacientes não-jovens, devido ao resultado mais satisfatório da condição física desses pacientes e uma melhor resposta ao tratamento oncológico. Possível causa para tal achado se deve ao fato de que seguida da cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são as modalidades terapêuticas preferenciais e mais adequadas para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço, apresentando alta intenção curativa, com

capacidade de alcançar grandes margens de infiltração neoplásica^{2,34}. Frare et al. (2016)² verificaram uma porcentagem de 42,86% de pacientes jovens submetidos à cirurgia em associação com radioquimioterapia, indicando que essa união terapêutica promoveu prognóstico favorável a esses pacientes. Casos de recidiva local precoce estão associados ao diagnóstico tardio da doença, apresentado por um estágio clínico mais avançado do CEC. Assim, quanto mais rápido for o diagnóstico, menor chance esses pacientes terão de apresentar recidiva³⁶.

Vacinação

Há indícios epidemiológicos de que a transmissão do HPV e o desenvolvimento do carcinoma de orofaringe estão intimamente associados a condutas sexuais desprotegidas, em ambos os sexos³⁷. A vacinação está seguramente aprovada como método de prevenção do câncer de orofaringe, o que significa que fornece a prova definitiva da relação entre o HPV e sua capacidade de induzir o câncer^{38,39}.

Para sua eficácia, a vacinação deve ocorrer antes da puberdade sexual. Em indivíduos do sexo masculino, deve-se vacinar entre 11 e 12 anos e no sexo feminino, entre 13 e 26 anos, visto que, adolescentes nessa faixa etária escolhem a prática do sexo oral por ser uma opção mais segura para evitar gravidez indesejada e doenças sexualmente transmissíveis (DSTs)³⁷.

Existem hoje duas vacinas comercializadas contra o vírus: a bivalente (VPHs 16 e 18) Cervarix® (GSK) e a tetravalente (VPHs 6,11,16 e 18) Gardasil® (Merck). Dados disponíveis afirmam a eficácia de ambas as vacinas em portadores de HPV-16 e HPV-18, além de êxito na diminuição da incidência de CEC nesse grupo de pacientes³⁷.

Devido sua eficácia comprovada e por ser disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mais campanhas de vacinação por parte do governo federal precisam ser realizadas com o objetivo de informar o público jovem sobre as possíveis consequências da infecção pelo HPV, além de ações preventivas que estimulem o sexo protegido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV de alto risco apresenta associação com o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço em pacientes jovens, e seu tratamento se dá pela cirurgia, seguida pela radioquimioterapia. Quando diagnosticado em estágios iniciais, há um melhor prognóstico, em comparação a pacientes com idade mais avançada.

Devido ao crescente aumento de CEC em pacientes jovens, se faz necessário por parte dos Cirurgiões-dentistas a realização de prevenção primária e diagnóstico precoce dessa doença, com enfoque em pacientes adolescentes usuário de tabaco e álcool, bem como campanhas de conscientização de sexo protegido e vacinas contra o HPV de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. Dantas, DDL. Clinical-Pathological Parameters in Squamous Cell Carcinoma of the Tongue. *Braz Dent J*. 2003;14(1):22-5.
2. Frare, JC, Calone, IS, Rangel, ALCA, Bueno, AG, Morais, CF, Nagai, HM, et al. Histopathological grading systems analysis of oral squamous cell carcinomas of young patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):285-98.
3. Kowalski, LP, Nihimoto, I. Epidemiologia do câncer de boca. In: Parisi Jr O, coordenador. *Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos*. 1. Ed. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 3-11.
4. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). *Câncer de boca*. Instituto Nacional do Câncer. 2020 [Acesso em 2022 mar 15]. Disponível em: *Câncer de boca - 2020 | INCA - Instituto Nacional de Câncer*
5. Melo, LC, Silva, MC, Bernardo, LMP, Marques, EB, Leite, ICG. Perfil epidemiológico de casos incidentes de câncer de boca e faringe. *Rev Gaúcha Odontol*. 2010;58(3):352-355.
6. Silva, MC, Oliveira, MY. Estudo das características clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico das neoplasias orais em jovens e adultos. Uberaba-MG; 2019. [Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade de Uberaba].
7. Venturini, BRM, Pamplona, ACF, Cardoso, AB. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(5):679-686.
8. Ribeiro, RCL, Farinha, TA. Carcinoma de células escamosas em jovens: uma entidade patológica distinta? *RCM UniSãoJosé*. 2020;15(1):64-73.
9. Lingen, MW, Chang, KW, McMurray, SJ, Solt, DB, Kies, MS, Mittal, BB, et al. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head Neck*. 2000;22(4):328-35.
10. Neville, BW, Day, TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:195-215.
11. Muller, S, Wanninayake MT. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head and Neck Pathology*. 2022.
12. Xu Bin, 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. *Virchows Archiv*. 2021;479:597-606.
13. Odell, E, Kujan, O, Warnakulasuriya, S, Sloan, P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Diseases*. 2021;27:1947-1976.
14. Van Meerbeeck, JP, Janssens, A. The seventh tumour–node–metastasis staging system for lung cancer: Sequel or prequel?. *Europ J Can Supp*. 2013;11(2):150-158.
15. Chitapanarux, I, Lorvidhaya, V, Sittitrai, P, Pattarasakulchai, T, Tharavichitkul, E, Sriuthaisiriwong, P, et al. Oral cavity cancers at a young age: analysis of patient, tumor and treatment

- characteristics in Chiang Mai University Hospital. *Oral Oncology*. 2006;42(1):83-8.
16. Neville, BW. *Patologia Oral & Maxilofacial*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
 17. Alvarenga, ML, Couto, MG, Oliveira, RA, Moreira, MRC, Reis MM, Toyoji, KL. Avaliação do conhecimento dos cirurgiões-dentistas quanto ao câncer bucal. *RFO UPF*. 2012;17(1):31-5.
 18. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Câncer de boca. Instituto Nacional do Câncer. 2021 [Acesso em 2022 mar 05]; Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/desafios-na-deteccao-precoce-e-no-tratamento-do-cancer-de-cabeca-e-pescoco>.
 19. Kumar, M, Nanavati, R, Modi, TG, Dobariya, C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *JCRT*. 2016;12(2):458-463.
 20. Filho, VW, Mirra, AP, López, RVM, Antunes, LF. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(2):175-87.
 21. Spitz, MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(3):281-8.
 22. Ghani, W.M.N, Razak, IA, Doss, JG, Yang, YH, Rahman, ZAA, Ismail, SM, et al. Multi-ethnic variations in the practice of oral cancer risk habits in a developing country. *Oral diseases*. 2018;25(2):447-455.
 23. 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):1488-1494.
 24. Llewellyn, CD, Linklater, K, Bell, J, Johnson, NW, Warnakulasuriya, S. A analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol*. 2004;40(3):304-313.
 25. Santos, GBG, Comportamento de risco à saúde em relação a prevenção de câncer de boca e orofaringe de adolescentes e estudantes de uma instituição Federal de ensino de Alagoas. Maceió-Alagoas; 2018. [Dissertação de Mestrado- Centro Universitário CESMAC].
 26. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Câncer de boca. Instituto Nacional de Câncer. 2016 [Acesso em 2022 fev 21]; Disponível em: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/como-os-hpv-sao-transmitidos#:~:text=A%20transmiss%C3%A3o%20do%20v%C3%ADrus%20se,de%20penetra%C3%A7%C3%A3o%20vaginal%20ou%20anal>.
 27. Sardella, AL, Polignano, GAC. Incidência do carcinoma de células escamosas da cavidade oral em jovens. *Editora Unifeso*. 2019;1(2):4-15.
 28. Johnson, DE, Burtness, B, Leemans, R, Lui, VWY, BaUman, JE, Grandis, JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;6(1):1-49.
 29. Montenegro, LAS, Veloso, HHP, Cunha, PÂSMA. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. *Rev Odontol Bras Central*. 2014;23(67):217-225.
 30. Koch, W.M, Lango, M, Sewell, D, Zahurak, M, Sidransk, D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope*. 1999;109(15):44-51.
 31. Myers, JN, Elkins, T, Roberts, D, Byers, RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(1):44-51.
 32. Ho, HC, Lee, MS, Hsiao, S, Hwang, JH, Hung, S, Chou, P, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(1):57-61.
 33. Seoane, J, Centelles, PV, Gómez, GE, Lapiedra, RC, Romero, JMS, Diz, P. Simulation for training in oral cancer biopsy: a surgical model and feedback from GDPs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):246-50.
 34. Deng, H, Sambrook, PJ, Logan, RM. O tratamento do câncer bucal: uma visão geral para profissionais de odontologia. *Aust Dent J*. 2011;56:244-52.
 35. Yip, CSP, Chrarn, TC, Wee, JTS, Tan,

- TWK, Gog, C, Tan, HK et al. Outcomes of Oral tongue cancer: does age matter? *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39(12):897-907.
36. Chedid, HM, Franzi, SA. Avaliação de sobrevida livre de doença de pacientes com recidiva loco-regional de carcinoma epidermóide de cavidade bucal e orofaringe submetidos a tratamento de resgate. *Rev Assoc Med Bras*. 2008;54(2):127-31.
37. Hernán, FM, Hernández, JGS, Cano, J, Campo, J, Romero, JD. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;18(3):439-44.
38. Syrjänen, S. The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers. *Ann Oncol*. 2010;21:243-5.
39. Forster, A, Wardle, J, Stephenson, J, Waller, J. Passport to promiscuity or lifesaver: press coverage of HPV vaccination and risky sexual behavior. *J Health Commun*. 2010;15(2):205-17.

Endereço para correspondência

Juliana Borges de Lima Dantas

E-mail: judyborges@gmail.com