

Carcinoma escamoso de cavidad oral en paciente menor de edad

Oral squamous cell carcinoma in an underage patient

Esther Saura F¹, Ürsula María Jariod F¹, M. Victoria Simon S¹, Marina Gavin C¹, Andrea Mur T¹, Elena Delso G¹.

RESUMEN

El objetivo de este caso es profundizar en el conocimiento del cáncer de lengua en pacientes jóvenes. Se trata de un caso clínico: Mujer de 17 años sin antecedentes ni hábitos tóxicos, que acude por presentar tumoración en hemilengua izquierda con biopsia de carcinoma escamoso. En TAC: Lesión en hemilengua izquierda que afecta al suelo de la boca. Adenopatías bilaterales. Estadío IVA. Se decide quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia. Presentó recidiva tras 5 meses de seguimiento, y se realizó glosectomía parcial. Tras 12 meses libre de enfermedad presentó nueva recidiva local que se intervino quirúrgicamente. Actualmente en seguimiento y sin signos de enfermedad.

Existen estudios que indican que la prevalencia del cáncer de cabeza y cuello está aumentando en pacientes jóvenes; comportándose de forma diferente entre unos grupos de edad y otros.

Concluimos que los factores epidemiológicos, genéticos, etiológicos y clinicopatológicos de los pacientes jóvenes con cáncer de cabeza y cuello sugieren una divergencia biológica frente a lo que ocurre con dichos cánceres en pacientes añosos. La mejora del conocimiento de la biología molecular es necesaria para establecer el éxito en la prevención y el tratamiento de dichos pacientes.

Palabras clave: Carcinoma escamoso de cavidad oral en paciente menor de edad.

ABSTRACT

To delve into the knowledge of tongue cancer in young patients.

Case: We presented a 17 years-old female, without tobacco and alcohol exposure, referred to Oral and Maxillofacial department with a squamous cell carcinoma in the tongue with bilateral cervical metastasis. We decided, in a multidisciplinary team, to treat her with chemotherapy followed by chemoradiotherapy. She had two local recurrences 5 and 12 months after the treatment which we treated with surgery both. After that, we follow her every month and she is without recurrences.

Several reports suggest increasing incidence trends of head and neck cancer in young patients, disproportional to the patients above 45 years old. Moreover, the majority of young non-smoking non-drinking head and neck cancer patients is female. This

¹ Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

disparity suggests that the pathogenesis of head and neck cancer in young patients differs from head and neck cancer development in old patients.

Conclusion: *The unique epidemiologic, genetic, etiologic, and clinicopathologic characteristics of young-onset HNSCC suggests a divergent biology from HNSCC occurring in older patients. Improved definition of this biology is needed to establish successful preventive and treatment de intensification efforts.*

Key words: *Oral squamous cell carcinoma in an underage patient.*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cavidad oral representa el 3% de todos los cánceres en el mundo, siendo el octavo más frecuente en hombres y el decimocuarto en mujeres¹. La incidencia en España es de 2% con una tasa de mortalidad algo superior al 1%²; la tasa mundial de mortalidad es del 8,3%³. La principal variante anatomopatológica es el carcinoma escamoso; suponiendo 90% de los casos⁴.

Durante la última década, los investigadores han demostrado un aumento de la incidencia del carcinoma de células escamosas de lengua en pacientes menores de 45 años, tanto en Estados Unidos como en Europa⁵⁻⁷.

De hecho, en la base de datos de países como Dinamarca, Suecia, Noruega y Finlandia, se registraron 5.024 pacientes con carcinoma escamoso de lengua entre los años 1960 y 1994; donde se observó que el 5,5% ocurrieron en pacientes jóvenes entre los 20 y los 39 años⁷. Datos parecidos se obtuvieron en Reino Unido, donde el 6% de los pacientes con cáncer de cavidad oral eran menores de 45 años⁸. Algo similar, se observó en un estudio realizado en San Francisco (EE.UU.) durante los años 1973 y 2001, donde el 7% de los cánceres de cavidad oral ocurrieron en adultos jóvenes entre los 20 y los 44 años, localizándose el 39% de los mismos en la lengua⁹.

El cáncer de lengua, en general, se ha asociado históricamente a pacientes fumadores y bebedores de alcohol que se encuentran entre la quinta y la sexta década de la vida¹⁰. Sin embargo, en estudios de pequeñas series de casos donde se estudian a los pacientes jóvenes, se observa que la mayoría de los pacientes con cáncer de lengua no presentan dichos factores de riesgo¹¹. Además, el periodo de tiempo necesario para que los factores de riesgo sean capaces de producir carcinogénesis, en un paciente joven con cáncer de lengua, es demasiado

corto. Es en estos casos, donde otros factores de riesgo como los carcinógenos ambientales, la susceptibilidad genética, el estrés, las infecciones víricas o una historia de cáncer familiar, adquieren especial importancia¹².

Entre los oncólogos de cabeza y cuello, existe una tendencia a pensar que el pronóstico del cáncer de lengua en los pacientes menores de 40 años es peor que en los mayores de 40 años. Sin embargo, esta afirmación es controvertida, porque existen autores que demuestran mejores supervivencias a 5 años en pacientes jóvenes que en pacientes mayores de 40 años (83% frente a 63%, respectivamente)¹³. Sin embargo, otros estudios demuestran un mayor número de recidivas entre los pacientes jóvenes, así como, un mayor número de muertes causadas por el tumor inicial. Un ejemplo es el estudio de Garavello y cols⁶ que demuestra 50% de muertes causadas por cáncer de lengua entre los pacientes jóvenes frente a 23% de muertes entre los mayores de 40 años⁶.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 17 años que acude a las consultas externas de cirugía maxilofacial por presentar una tumoración en el espesor lingual. Como antecedentes, no hábitos tóxicos y vacunada del virus del papiloma humano.

La paciente presenta como única sintomatología odinofagia, ECOG 1. A la exploración intraoral se aprecia una tumefacción en el espesor del tercio posterior de la hemilengua izquierda, dolorosa a la palpación, que sobrepasa la línea media, no asocia ni ulceración ni sangrado. No se observa trismus ni anquiloglosia. En la exploración cervical, se palpan adenopatías en los niveles I, II y III bilaterales. Se cataloga como T4aN2cM0; Estadio IVA.

En la TC cervicofacial (Figura 1) se observa una lesión en la hemilengua izquierda con abombamiento de la línea media y afectación del suelo de la boca. Adenopatías en los niveles ganglionares cervicales bilaterales II, III y IV; el resto de estructuras sin alteraciones.

En el PET se aprecia un hipermetabolismo en la hemilengua izquierda y en una adenopatía en el nivel III izquierdo (Figura 2).

En la resonancia magnética nuclear (RMN) se observa una lesión en la hemilengua izquierda con características heterogéneas además de adenopatías submandibulares bilaterales.

Las serologías resultan ser positivas para el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV); y negativas para el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El estudio hematológico fue normal.

Se realiza biopsia de la tumoración lingual, con resultado anatomopatológico de carcinoma de células escamosas bien-moderadamente diferenciado; la hibridación del virus del papiloma humano (HPV) es negativa. En el estudio inmunohistoquímico el Ki-67 presenta un alto índice proliferativo (70%); el p53 presenta una expresión débil y focal y el p16 una expresión citoplasmática focal.

Tras presentarse el caso en el Comité Multidisciplinar de Tumores de Cabeza y Cuello se decide tra-

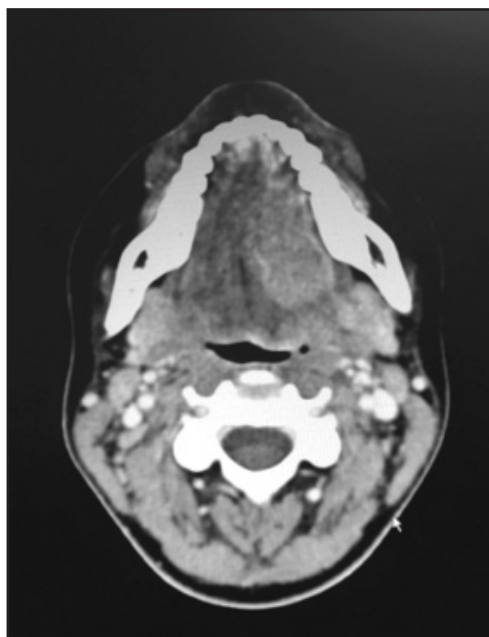


Figura 1. Imágenes del TC de la paciente. Corte axial. Tumoración en hemilengua izquierda.

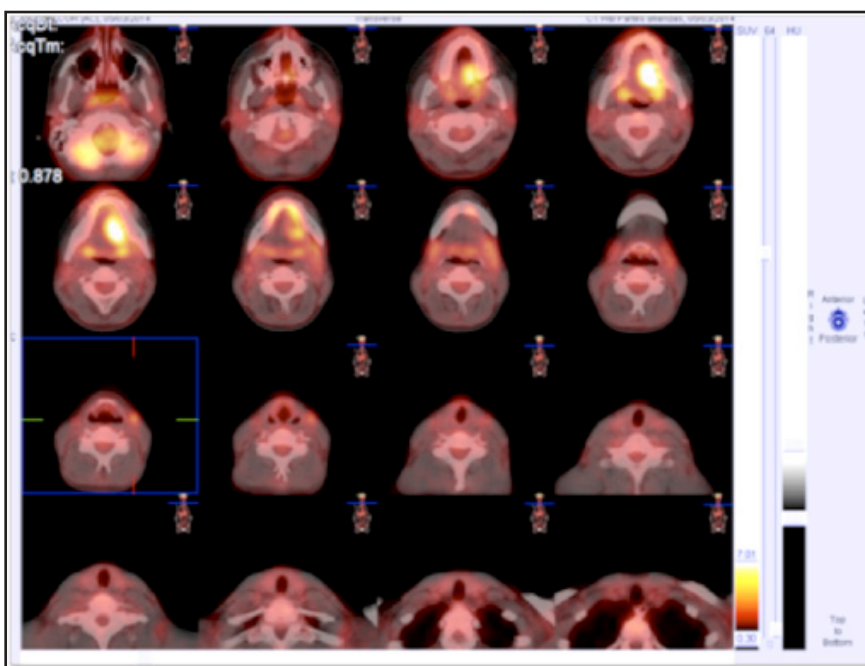


Figura 2. Imágenes del PET previo al tratamiento de quimioterapia y radioterapia.

tamiento con quimioterapia de inducción esquema TPF (Docetaxel, Cisplatino y Fluoruracilo) seguido de quimioradioterapia concomitante con intención curativa. La radioterapia se realizó a nivel del tumor primario y a nivel cervical; la paciente finaliza el tratamiento con buena tolerancia y sin toxicidad.

Como seguimiento, tras finalizar el tratamiento, se realiza una RMN de control (Figura 3), donde se aprecia una respuesta parcial de la lesión. A los 5 meses del tratamiento inicial, presenta una úlcera en la hemilengua izquierda con biopsia de carcinoma escamoso *in situ*. Ante dicho hallazgo se decide realizar una glosectomía parcial con tratamiento conservador del cuello N0; debido al tratamiento radioterápico cervical previo, con intención curativa.

A partir de entonces, presenta seguimiento estrecho en las consultas externas con realización de pruebas radiológicas periódicas (TC y RMN).

Actualmente, a los tres años del diagnóstico, la paciente se encuentra clínica y radiológicamente libre de enfermedad (Figura 4).

DISCUSIÓN

La incidencia global del carcinoma escamoso de cabeza y cuello entre los pacientes jóvenes es

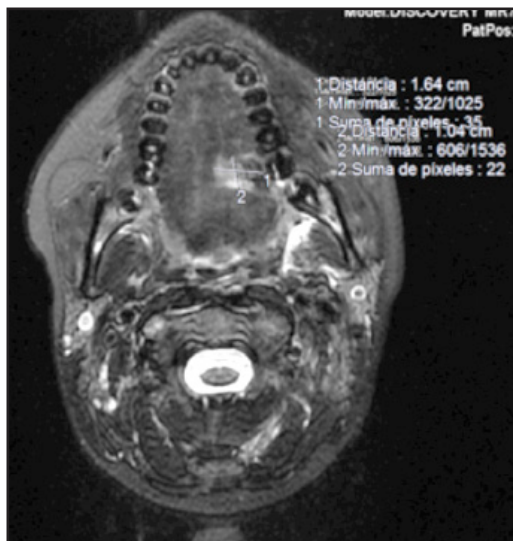


Figura 3. RMN posradioterapia y quimioterapia. Se indica diámetro de tumor residual.

desconocida, debido a la no estratificación de los datos según la edad.

En Europa y Estados Unidos se aprecia un incremento de la incidencia entre los jóvenes de forma desproporcionada al incremento de la incidencia observada en mayores de 45 años. Además, la incidencia en menores de 40 años es de 0,4%-3,6%, aumentando progresivamente hasta alcanzar una incidencia del 6,7% en menores de 45 años¹⁴. En dicho estudio, al analizar el sexo según el subgrupo de edad (mayores o menores de 45 años) la distribución entre hombres y mujeres es diferente en ambos subgrupos. En el subgrupo de mayores de 45 años, el 70% de los casos de cáncer de cabeza y cuello son varones; sin embargo, en el subgrupo de pacientes jóvenes el porcentaje de varones disminuye hasta el 50%-65%.

Además, numerosos estudios indican un aumento de la incidencia del cáncer de lengua en los pacientes jóvenes. Uno de esos estudios es el realizado en el M.D. Anderson Cancer Center de Houston (EE.UU.) donde se observa un claro aumento de la incidencia del cáncer de lengua entre los pacientes jóvenes, pasando de 4% en 1971 a 18% en 1993¹⁵.

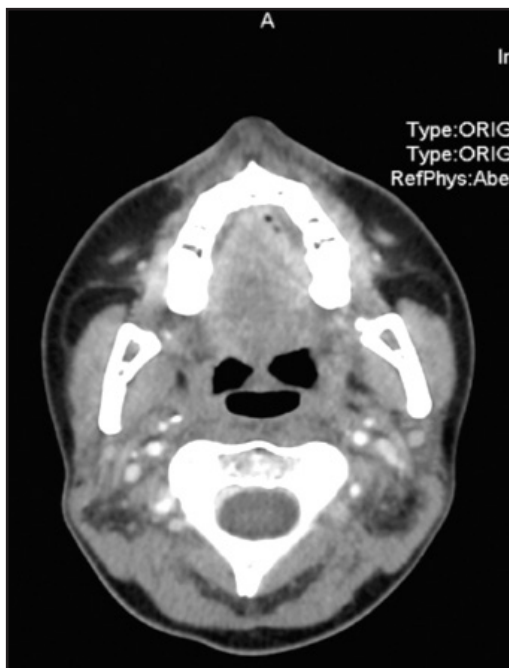


Figura 4. Último estudio TC cérvico facial de la paciente. Sin signos de recidiva locorregional.

En el estudio de Schantz y cols¹⁵, se aprecia un incremento del cáncer de lengua entre los pacientes americanos menores de 40 años, el porcentaje de cambio estimado anualmente fue del 6,7%; alcanzando su máximo pico de incidencia en 1985 y posteriormente estabilizándose. Este aumento de incidencia, entre los pacientes jóvenes con cáncer de lengua, llama la atención frente a la estabilidad en la incidencia observada entre los pacientes mayores de 40 años.

La etiología del carcinoma escamoso de lengua es multifactorial, el tabaco y el alcohol son factores etiológicos entre los pacientes de edad avanzada; pero dichos factores son cuestionables entre los jóvenes. El 50%-70% de los pacientes con carcinoma escamoso de lengua presentan una exposición al tabaco y al alcohol. Sin embargo, el 5% de dichos cánceres suceden en pacientes jóvenes cuya exposición al alcohol y al tabaco no es significativa. Se piensa que existe una sensibilidad intrínseca entre los pacientes jóvenes con cáncer de lengua, que hace que los factores externos como son el tabaco y el alcohol sean más nocivos para ellos. Lo que sugiere que la patogénesis del cáncer oral difiera entre adultos y jóvenes^{16,17}.

Los datos epidemiológicos y etiológicos encontrados en la bibliografía coinciden con el caso presentado anteriormente, una mujer menor de 40 años con un carcinoma escamoso de lengua que no presenta hábitos tóxicos. Un caso donde se debería hacer especial hincapié a otros factores de riesgo como los carcinógenos ambientales, la susceptibilidad genética, el estrés, las infecciones víricas o una historia de cáncer familiar.

Además, la mayoría de los pacientes jóvenes no fumadores ni bebedores son mujeres¹⁸. Algo que se contradice en el estudio realizado por Llewellyn y cols¹² donde se examinan los hábitos de consumo de alcohol y de tabaco de forma combinada, y se aprecia que sólo el 47% de las mujeres con cáncer de cavidad oral eran no fumadoras y no bebedoras frente al 77% de los hombres de la muestra que cumplían dichas características; siendo esto estadísticamente significativo.

En cuanto a la posible etiología viral, el VEB, es un herpes virus que parece producir una reactivación de las lesiones leucoplásicas en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en pacientes portadores del VIH, promoviendo la mayoría de

los carcinomas nasofaríngeos no queratinizantes. El haber hallado ADN viral entre los tumores de cavidad oral, nos hace sospechar que podría estar implicado en la etiopatogénesis de éste, sin poder confirmar que sea el causante del carcinoma escamoso de lengua¹⁹. En el estudio de Polz Gruszka y cols²⁰ se encontró una prevalencia del 6% para el CMV en los tumores de orofaringe; sin ser esto estadísticamente significativo.

En el estudio realizado por Shimakage y cols¹⁹, en más del 50% de los casos estudiados con cáncer de cavidad oral se encontraron fragmentos de ADN del VEB; en el caso de los tumores de lengua el porcentaje encontrado fue superior al 90%. Por otro lado, en el mismo estudio, se apreció una asociación entre los pacientes con carga viral del VEB y la existencia de metástasis linfáticas; viéndose una mayor inmunofluorescencia en las lesiones metastásicas. En el caso anteriormente expuesto la serología para el VEB y para el CMV resultó ser positiva; cosa que nos hace reflexionar acerca de la etiopatogénesis del carcinoma escamoso de lengua, sin poder confirmar la afirmación de forma significativa.

Con respecto al VPH, los genotipos de alto riesgo están relacionados con neoplasias, suponiendo aproximadamente un total de 600.000 nuevos casos de cáncer al año (el 5%)²¹. En particular, el genotipo VPH-16 genera más del 90% de los carcinomas escamosos de orofaringe VPH positivos. Además, el perfil molecular de los pacientes con VPH-positivo es distinto del de los VPH-negativo ya que casi todos los tumores asociados a VPH expresan p16, lo que sugiere que la oncogénesis entre ambos grupos difiere. Estudios prospectivos demuestran que pacientes con VPH y cáncer de cabeza y cuello responden mejor a la quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia que aquellos pacientes con VPH-negativo²².

Estudios serológicos han demostrado que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen mayores niveles de anticuerpos para el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) que los sujetos controles²³. No existen estudios publicados que hagan referencia al VHS-1 en el carcinoma escamoso de lengua. El estadio tumoral y la supervivencia se encuentra asociada, en algunos estudios, con un incremento de los anticuerpos IgM para VHS -1²⁴. Sin embargo, en dichas serologías no se identifican otros

anticuerpos únicos para los pacientes con cáncer, que no se presenten en el resto de los pacientes²⁵.

La actividad proliferativa de cualquier neoplasia puede ser determinada mediante la tasa de crecimiento, usando anticuerpos que actúan frente a antígenos expresados durante la proliferación celular²⁶. El Ki-67 es un antígeno expresado durante el ciclo celular que se usa como marcador de la actividad mitótica²⁷. En el estudio realizado por Vieira y cols²⁸ se demuestra que existe una correlación inversa entre los grados de diferenciación tumoral y las tasas de proliferación obtenidas mediante la proteína Ki-67; resultados similares obtuvo Costa y cols en 2005²⁹. Atendiendo al caso presentado, la expresión del Ki-67 presenta un índice proliferativo alto, lo que podría explicar el estadio avanzado en el momento del diagnóstico así como la agresividad del cuadro.

Con respecto a los factores intrínsecos entre los que se incluye la predisposición genética; la inactivación del locus p16 es la alteración genética más frecuente en el cáncer de cabeza y cuello³⁰. Sin embargo, en alguna serie de casos, el porcentaje de expresión de p16 entre los pacientes con carcinoma escamoso de cavidad oral no llega al 20%³¹. El p53 se encuentra inactivo en la mitad de los casos de cáncer de cabeza y cuello; resultados similares obtenidos se han observado en el cáncer de cavidad oral en la población india³¹.

La inactivación de algunos genes (p16, p53) podrían estar en relación con la inestabilidad del ADN durante el desarrollo y la predisposición del cáncer oral. En el síndrome de Li-Fraumeni la alteración del p53 sucede en el 50% de los pacientes antes de los 40 años. El diagnóstico de esta alteración puede llevarnos al análisis de la susceptibilidad y del riesgo de sufrir cáncer oral¹⁶; algo a valorar en nuestra paciente, debido a la expresión débil y focal del p53 a pesar de tener 17 años.

En cuanto al tratamiento del carcinoma escamoso de cavidad oral localmente avanzado, existe un metaanálisis sobre el uso de la quimioterapia en los tumores de cabeza y cuello (MACH-NC) actualizado en 2009, donde se recogen 16.485 pacientes incluidos en 93 ensayos³². Los pacientes fueron

incluidos según la localización del tumor y fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: pacientes que recibieron terapia locorregional definitiva (cirugía y/o RT) o pacientes que recibieron terapia locorregional definitiva asociada a quimioterapia (inducción, concurrencia o adyuvancia).

Los resultados de dicho metaanálisis fueron que la quimioterapia concurrente disminuye el riesgo de muerte en comparación con la terapia definitiva [HR 0,81], con una disminución de 6,5% la mortalidad a 5 años. Existen diferencias estadísticamente significativas en el efecto de la quimioterapia concurrente conforme aumenta la edad del paciente, sin encontrarse beneficio entre los mayores de 70 años. El empleo de cisplatino junto con fluoracilo asociado al tratamiento primario del tumor presentó mejores tasas de supervivencia global que si sólo se realizaba cirugía y/o RT, siendo estadísticamente significativo.

La supervivencia global a 5 años del cáncer de lengua es del 40%-50% según los diferentes estudios^{13,33,34}. En el estudio realizado por Yip y cols¹³ la supervivencia global a 5 años del cáncer de lengua fue del 46%. En el metaanálisis realizado por Pitman y cols, que se trata de un estudio retrospectivo que realiza un seguimiento durante 10 años de los pacientes con carcinoma escamoso de lengua, la supervivencia libre de enfermedad a los tres años en pacientes menores a 40 era del 53%; en el caso de pacientes menores de 35 años con estadios localizados y sin metástasis cervicales, la supervivencia global a 5 años era del 64% y la supervivencia libre de recidiva del 52%.

CONCLUSIONES

Los factores epidemiológicos, genéticos, etiológicos y clinicopatológicos de los pacientes jóvenes con cáncer de lengua sugieren una divergencia biológica frente a lo que ocurre con los pacientes añosos. La mejora del conocimiento de la biología molecular y celular es necesaria para establecer el éxito en su prevención y su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE CAMARGO DE CAMARGO M, VOTI L, GUERRA M, CHAPUIS F, MAZUIR M, CURADO M. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. *Head Neck* 2010; 32: 357-67.
2. ABRAM MH, VAN HEERDEN WF, RHEEDER P, GIRDLER-BROWN BV, VAN ZYL AW. Epidemiology of oral squamous cell carcinoma. *SADJ* 2012; 67(10): 550-3.
3. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer 17. Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
4. JOHNSON N, FRANCESCHI S, FERLAY J, RAMADAS K, SCHIMD, MAC DONALD D, ET AL. Tumours of the oral cavity and oropharynx-squamous cell carcinoma. In: Barnes L, 20. Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon, France: World Health Organization/IARC Press; 2005. pp 168-75.
5. MYERS J, ELKINS T, ROBERTS D, BYERS R. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 44-51.
6. GARAVELLO W, SPREAFICO R, GAINI RM. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol* 2007; 43: 894-7.
7. ANNERTZ K, ANDERSON H, BIORKLUND A, ET AL. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002; 101: 95-9.
8. British Dental Association Occasional Paper No6. Opportunistic oral cancer screening. April 2000.
9. SHIHOSKI CH, SCHMIDT BL, JORDAN RCK. Tongue and tonsil carcinoma. Increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005; 103: 1843-9.
10. LLEWELLYN CD, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. *Oral Oncology* 2001; 37: 401-18.
11. 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 Oncology* 2000; 36: 387-9.
12. LLEWELLYN CD, LINKLATER K, BELL J, JOHNSON NW, WARNAKULASURIYA KAAS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* 2003; 39: 106-14.
13. YIP CS, CHARN TC, WEE JT, TAN TW, GOH C, TAN HK, FONG KW. Outcomes of oral tongue cancer: does age matter? *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39(12): 897-7. *PubMed PMID*: 21274485.
14. 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. *PubMed PMID*: 14747062.
15. SCHANTZ SP, YU GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 268-74.
16. VAN MONSJOU HS, WREESMANN VB, VAN DEN BREKEL MW, BALM AJ. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncol* 2013; 49(12): 1097-102. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.001. Epub 2013 Oct 6. Review. *PubMed PMID*: 24103389.
17. REED AL, CALIFANO J, CAIRNS P, ET AL. High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 3630.
18. HARRIS SL, KIMPLE RJ, HAYES DN, COUCH ME, ROSENMAN JG. Never-smokers, never-drinkers: Unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck* 2009.
19. SHIMAKAGE M, HORII K, TEMPAKU A, ET AL. Association of Epstein-Barr virus with oral cancers. *Hum Pathol* 2002; 33: 608-14.
20. POLZ-GRUSZKA D, STEC A, DWORZANSKI J, POLZ-DACEWICZ M. EBV, HSV, CMV and HPV in laryngeal and oropharyngeal carcinoma in Polish patients. *Anticancer Res* 2015; 35(3): 1657-61. *PubMed PMID*: 25750324.
21. MOORE PS, CHANG Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 878-89.
22. ANG KK, WHEELER R, WEBER R, ROSENTHAL DI, NGUYEN-TAN PF, ET AL. Human papillomavirus and

- survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24-35.
23. KUMARI TV, SHANMUGNM J, PRABHA H, LALUDCAN DM. Presence of antibodies against herpes simplex and adenovirus in oral and cervical cancer patients: A preliminary report. *Indian J Med Res* 2002; 116(2): 259-62.
 24. SHILLITOE F, GREENSPAN I, GREENSPAN JS, SILVERMAN S Jr. Five-year survival of patient with oral cancer and its association with infection to herpes simplex virus. *Cancer* 1996; 78(12): 2256-60.
 25. DAS CM, SCHANTZ SP, SHILLITOE EJ. Antibody to a mutagenic peptide of herpes simplex virus in young adult patients with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75(5): 610-4. PubMed PMID: 8387664.
 26. GRABENBAUER GG, SUCKORADA O, NAIDOBITEK G. Imbalance between proliferation and apoptosis may be responsible for treatment failure after postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Oncology* 2003; 9: 459-69.
 27. IAMAROON A, KHEMALEEKUL U, PONGSIWIT S, PINTONG J. Coexpression of p53 and Ki67 and lack of EBV expression in oral squamous cell carcinoma. *Journal Oral Pathology Med* 2004; 33: 30-6.
 28. VIEIRA FL, VIEIRA BJ, GUIMARAES MA, AARESTRUP FM. Cellular profile of the peritumoral inflammatory infiltrate in squamous cells carcinoma of oral mucosa: Correlation with the expression of Ki67 and histologic grading. *BMC Oral Health* 2008; 8: 25. doi: 10.1186/1472-6831-8-25. PubMed PMID: 18764952.
 29. COSTA L, ARAUJO RF JUNIOR, RAMOS CC. Correlation between TNM classification and malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2005; 71(2): 181-7.
 30. REED AL, CALIFANO J, CAIRNS P, ET AL. High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 3630.
 31. SINGH V, HUSAIN N, AKHTAR N, KHAN MY, SONKAR AA, KUMAR V. p16 and p53 in HPV Positive versus HPV Negative Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Do Pathways Differ? *J Oral Pathol Med* 2017 Feb 10. doi: 10.1111/jop.12562. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28186650.
 32. PIGNON JP, LE MAÎTRE A, MAILLARD E, ET AL. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92: 4.
 33. GORSKY M, EPSTEIN JB, OAKLEY C, LE ND, HAY J, STEVENSON-MOORE P. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 546-52.
 34. AKSU G, KARADENIZ A, SAYNAK M, FAYDA M, KADEHCI A, KOCAELLI H. Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer: analysis of 80 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 506-13.
 35. PITMAN KT, JOHNSON JT, WAGNER RL, MYERS EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22: 297-302.