

# CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM PACIENTES JOVENS: UMA ENTIDADE PATOLÓGICA DISTINTA?

Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: a distinct pathological entity?

---

## **Rhayany de Castro Lindenblatt Ribeiro**

Professora de Patologia Bucal, Diagnóstico Bucal e Estomatologia – UniSãJosé  
Doutora e Mestre em Patologia Bucal – UFF  
Estomatologista – OCEX  
Odontopediatra – Redentor

## **Thayana Alves Farinha**

Acadêmica do 8º período da Faculdade de Odontologia - UniSãJosé

doutora@drarhaylind.com.br

## RESUMO

O câncer de boca e de orofaringe ocupa o 11º lugar entre os tipos de câncer mais comuns em todo o mundo, sendo que o Brasil possui uma das mais altas incidências. Tem sido sugerido que o carcinoma de células escamosas bucal em pacientes jovens talvez seja uma doença distinta daquela que ocorre em pacientes mais velhos, com etiologia e progressão clínica particulares. Estudos têm investigado outros fatores de risco, que não o tabagismo e o etilismo, que possam estar associados ao câncer bucal nesse grupo de pacientes. A literatura mundial vem dando destaque ao comportamento distinto dos CCE bucal de pacientes jovens em relação aos dos pacientes de idade avançada, através de estudos epidemiológicos e moleculares. Entretanto, ainda se desconhece se os fatores de risco e prognósticos são os mesmos associados ao CCE bucal de pacientes adultos e idosos.

**Palavra Chaves:** Carcinoma de células escamosas bucal, pacientes jovens, prognóstico

## ABSTRACT

Oral and oropharynx cancer ranks 11th among the most common types of cancer worldwide. It has been suggested that oral squamous cell carcinoma in young patients may be a distinct disease that occurs in older patients, with particular etiology and clinical progression. Studies have investigated other risk factors, not smoking and alcohol use, which may be associated with oral cancer in this group of patients. The world literature has been highlighting the distinct behavior of oral squamous cell carcinomas of young patients compared to patients of advanced age, using epidemiological and molecular studies. Nevertheless, it still unknown whether the risk factors and prognosis are the same associated with oral SCC adults and elderly patients.

**Keywords:** Oral squamous cell carcinoma, young patients, prognosis.

## INTRODUÇÃO

Os tumores malignos de boca e de orofaringe ocupam o 11º lugar entre os tipos de câncer mais comuns em todo o mundo, sendo que o Brasil possui uma das mais altas incidências. A estimativa do INCA para o Brasil é de 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.500 em mulheres para o ano de 2018, o que corresponde a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição; e de 3,28 para cada 100 mil mulheres, sendo o 12º mais freqüente entre todos os cânceres. (INCA, 2017).

O carcinoma de células escamosas (CCE) compreende cerca de 90 a 95% de todas as neoplasias malignas de cavidade oral, sendo originário desse epitélio de revestimento. Acomete pessoas de baixa renda e mais idosas, sendo 90% dos casos com idade superior a 45 anos. Nos recentes estudos de pacientes com câncer bucal na população brasileira, também se verificou maior acometimento em pacientes com idade acima de 45 anos, sendo a média de 60 anos.

Pacientes jovens, com < 40 anos de idade, respondem por aproximadamente 6% de todos os cânceres bucais. Embora as taxas de CCE de cabeça e pescoço permaneçam estáveis, o aumento de casos em paciente adultos jovens vem sendo apontado em muitas cidades do mundo. Estudos atuais sugerem que particularmente o CCE de língua tem aumentado nesses pacientes.

De acordo com dados da literatura, tem sido sugerido que o CCE bucal em pacientes adultos jovens seja uma doença distinta daquela que ocorre em pacientes mais velhos, com etiologia e progressão clínica particulares.

Embora alguns relatos afirmem que pacientes adultos jovens não apresentam o tabagismo e o etilismo como fatores de risco associados, ainda há controvérsias. Por essa razão, estudos têm investigado outros fatores de risco que possam estar associados ao câncer bucal nesse grupo de pacientes, como deficiência imunológica, fatores nutricionais, fatores genéticos e a participação de agentes microbiológicos, como o HPV.

A maneira exata pela qual os tumores adquirem características clínicas e prognósticas distintas estão sendo investigadas em profundidade. Em pouco tempo, os conhecimentos em oncologia, adquiridos pela aplicação de tecnologia molecular, permitirão planejar a terapêutica mais apropriada para cada um dos múltiplos tipos de CCE de cabeça e pescoço.

## REVISÃO DE LITERATURA

O carcinoma de células escamosas (CCE) compreende cerca de 90 a 95% de todas as neoplasias malignas de cavidade oral, sendo originário desse epitélio de revestimento. Acomete pessoas de baixa renda e mais idosas, sendo 90% dos casos com idade superior a 45 anos. Nos recentes estudos de pacientes com câncer bucal na população brasileira, também se verificou maior acometimento em pacientes com idade acima de 45 anos, sendo a média de 60 anos.

O sítio intra-oral mais comumente acometido pelo CCE é a língua (50% dos casos). O assoalho de boca é afetado em 35% dos casos. Os demais sítios de acometimento (em ordem decrescente de frequência) são gengiva, mucosa jugal, mucosa labial e palato duro.

Não há um único agente ou fator causador claramente definido para esse tipo de tumor. Tanto fatores extrínsecos quanto intrínsecos podem estar em atividade, caracterizando sua etiologia multifatorial. Os tumores de cavidade oral estão fortemente associados ao uso de tabaco e álcool, podendo ser considerados os mais importantes fatores de risco não só para os tumores intraorais, mas também para a maioria dos tumores de cabeça e pescoço. Um efeito mais que multiplicativo para o risco de desenvolvimento de um câncer de cabeça e pescoço foi observado com o consumo diário de tabaco e álcool.

O risco populacional atribuível para o uso de tabaco e álcool nos tumores de cavidade oral é de 64%, indicando que quase dois terços dos casos poderiam ser evitados com a remoção desses dois fatores de risco. Já os tumores localizados no lábio inferior estão relacionados aos níveis de exposição à radiação ultravioleta. Dessa forma a exposição a fatores etiológicos distintos pode justificar os diferentes prognósticos observados entre os tumores de lábio e os de cavidade oral.

A metástase para os linfonodos da cadeia cervical, principal fator prognóstico no câncer de bucal, apresenta associação com estágio clínico e localização dos tumores. Entretanto, outros fatores histopatológicos e moleculares vêm sendo propostos, analisados e utilizados como forma de complementar o estadiamento vigente.

Devido ao limitado valor preditivo de fatores prognósticos convencionais e à uniformidade das estratégias terapêuticas, muitos pacientes sofrem tratamento exacerbado ou insuficiente, com alto impacto pessoal e sócio-econômico. Por isso, BETTENDORF et al., em 2004, revisaram marcadores prognósticos e preditivos, como a interface tumor-hospedeiro, o infiltrado linfocitário, angiogênese, alterações citogenéticas, oncogenes e marcadores de proliferação. Os autores concluíram que há necessidade de uma mudança radical nos pontos de vista e alvos dos estudos de fatores prognósticos. O enfoque deveria ser principalmente na avaliação da agressividade biológica de tumores individuais. Além disso, parâmetros histomorfológicos e moleculares na interface tumor-hospedeiro poderiam ser ferramentas potenciais a serem incorporadas em um sistema prognóstico, para melhor prever o desfecho clínico e a resposta a um tipo particular de terapia adjuvante.

O comportamento do CCE bucais em jovens mostra-se controverso, havendo relatos de maior anaplasia e pior prognóstico, em comparação à habitual faixa etária de acometimento. Devido ao pequeno número de casos de pacientes jovens com CCE, muitas questões são discutidas e poucas são definidas, como as taxas de incidência, os fatores de risco relacionados e, principalmente, o comportamento do tumor.

SCHANTZ & YU (2002) em pesquisa sobre a tendência da incidência de câncer de cabeça e pescoço em jovens norte-americanos, entre 1973 e 1997, com especial análise para os tumores de língua, observaram que dentre os 63.409 pacientes registrados com esse perfil, 3339 são jovens com até 40 anos. Os autores destacaram que a incidência de tumores de cabeça e pescoço permaneceu estável entre os períodos de 1973-1984 e 1985-1997. Por outro lado, constataram que o câncer de língua em jovens com idade inferior a 40 anos aumentou, aproximadamente, 60% durante o mesmo.

Evidências conflitantes também têm sido reportadas sobre a distribuição por sexo dos CCE dos jovens. A literatura demonstra que a predominância de homens com CCE bucal de língua vem diminuindo ao longo do tempo.

Ressalta-se que pacientes jovens com CCE bucal, sem fatores de risco convencionais associados, parecem ter um pior prognóstico quando comparados àqueles com fatores de risco identificáveis, como o tabagismo e o etilismo. As lesões parecem ser mais invasivas, sugerindo que o comportamento biológico do CCE bucal nessa população deve ser distinto.

A idéia de câncer como uma doença essencialmente genética baseia-se nos achados de alterações genômicas específicas nas células tumorais. Modelos animais e resultados da análise molecular indicam que os CCE resultam do acúmulo de múltiplos eventos genéticos ou alterações em genes críticos. Um modelo matemático estima que são necessários de 7 a 10 eventos isolados de dano no DNA para que ocorra o aparecimento de um CCE bucal. Evidências que reforçam a idéia da predisposição genética incluem risco aumentado em CCE de pacientes jovens e em pacientes sem história de exposição a agentes carcinogênicos conhecidos.

Em CCE bucais, os estudos moleculares têm-se concentrado em investigações de alterações no DNA específicas das células tumorais. Estas mutações levam à ativação do protooncogenes e à inativação de genes supressores de tumor. A grande maioria desses estudos moleculares é realizada em amostras de pacientes com CCE sem distinção entre os diferentes sítios anatômicos e/ou idade. Dados mais recentes, entretanto, consideram que as diferenças biológicas e clínicas presentes nos tumores de localizações distintas e de pacientes de diferentes faixas etárias podem ser explicadas pelas diversas alterações genéticas.

Apesar do aumento da incidência de casos de pacientes adultos jovens com CCE bucal, ainda não estão completamente estabelecidas quais alterações genéticas estão envolvidas na transformação ou progressão desses tumores da cavidade bucal.

Avanços no entendimento dos mecanismos de desenvolvimento do carcinoma de Células escamosas bucal têm resultado no aumento do número de trabalhos que investigam possíveis biomarcadores que poderiam ser utilizados para prever o comportamento dessa doença. Estudos para a determinação desses marcadores são importantes para se identificar pacientes de alto risco, que necessitam de tratamentos complementares agressivos após a remoção cirúrgica de seus tumores. Além disso, podem prever o prognóstico e indicar resposta ao tratamento.

As novas técnicas de biologia celular permitiram um maior conhecimento da cascata bioquímica que converte as células normais em malignas. Existe enorme interesse mundial na caracterização das alterações genéticas dos tumores malignos para uso de biomarcadores que possam prever o comportamento clínico e possíveis alvos de terapia gênica e quimioprevenção.

Pesquisas em biologia molecular do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço indicam que vias específicas são relevantes no desenvolvimento e progressão dessa doença. Nas últimas décadas, fatores de crescimento e seus receptores, transdutores de sinais, fatores de transcrição, reguladores do ciclo celular, p53, p16, proteínas envolvidas no processo de apoptose e no de proliferação celular, entre outras, têm sido investigadas como marcadores biológicos, diagnósticos e prognósticos.

Nesse sentido, pesquisas têm demonstrado que a família de receptores HER e seus ligantes apresentam importante função na patogênese e progressão dos carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço. Essa família de receptores compreende quatro membros: o receptor do fator de crescimento epidérmico (HER-1/c-erbB-1/HER para humanos HER-1-1), o HER-2/neu (c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3) e o HER-4 (c-erbB-4). Os receptores HER-1, HER-2, HER-3 e HER-4 também chamados de Erb, consistem em proteínas tirosina quinases transmembranas que se ligam ao fator de crescimento epidérmico – EGF – e outras moléculas assemelhadas, sendo fundamentais para o desenvolvimento de diversos órgãos e sistemas. Quando ativos, esses receptores formam dímeros entre eles e se transfosforilam, gerando sinais intracelulares.

SORDO et al. (2010), analisando a importância prognóstica da expressão dos receptores da família HER em carcinoma de células escamosas de língua, não encontraram associações significativas entre a expressão dos receptores HER-1 e HER-2 e os fatores clínico- patológicos por eles analisados, indicando que estas proteínas não seriam indicadores prognósticos.

MAHMOUD et al (2008) analisaram a presença de mutações em HER-1, ErbB2 e K-RAS em 91 carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço e 12 linhagens celulares. com pior sobrevida livre de doença e sobrevida global ( $p=0,031$  e  $p=0,007$ ). Os resultados demonstraram que o acometimento de linfonodos evidenciou ser um importante fator preditivo. Além disso, sugerem que o HER-1 pode ser considerado um marcador de pobre prognóstico e sua expressão, mas não mutação, pode ser fator decisivo para uma resposta a drogas que possuem o HER-1 como alvo.

Por outro lado, no entendimento de que a carcinogênese consiste em um processo multifatorial, apresentando características particulares a cada tumor e sítio anatômico específicos, resalta-se que o papel do HPV na carcinogênese humana está estabelecido, causando não somente a grande maioria dos tumores cervicais e anogenitais, mas também um número variável de tumores de cabeça e o pescoço, principalmente, em orofaringe.

O HPV contribui para a progressão neoplásica predominantemente através da ação de duas oncoproteínas virais, a E6 e a E7. No caso da oncoproteína E6 do HPV de alto risco, esta interação aumenta a degradação de p53 via proteossoma 26S, resultando na depleção deste importante supressor de tumores. As consequências da perda dessa proteína são muitas, incluindo a falta de reparo do DNA seguido de danos por outros agentes e a falta de capacidade de sofrer apoptose. A célula, portanto, pode sobreviver e acumular mutações mais prontamente que se a p53 não fosse afetada.

Quando comparados com os carcinomas de células escamosas HPV negativos, os casos HPV positivos apresentam forte expressão da proteína p16. A expressão de p16 é intensa e difusa nos tumores HPV positivos, mas ausente nos carcinomas HPV negativos. Casos que são HPV positivos, mas negativos para a expressão de p16, são semelhantes aos casos HPV negativos molecularmente, sugerindo que o HPV não está diretamente envolvido na carcinogênese nesses casos.

CCE de orofaringe HPV positivos parecem ser diferentes dos tumores HPV negativos em relação a sua diferenciação, fatores de risco e alterações genéticas, indicando que CCE de orofaringe HPV positivos representam uma entidade tumoral diferente dos tumores HPV negativos, com mecanismos moleculares associados a sua tumorigênese específicos.

São várias as técnicas utilizadas atualmente para a detecção do HPV, que podem ser classificadas de acordo com sua sensibilidade. Dentre estas existe a reação em cadeia da polimerase (PCR), que pode identificar tipos específicos de HPV com o uso de iniciadores específicos ou posterior digestão por enzimas de restrição; a análise por PCR em tempo real para quantificar a carga viral; a hibridização *in situ*, que permite também a identificação da presença e a tipagem com o uso de sondas específicas; a detecção de anticorpos dirigidos contra epítopos do HPV; e a detecção imuno-histoquímica de biomarcadores substitutos (como, por exemplo, a proteína p16).

Os pacientes com tumores de cabeça e pescoço HPV positivos tendem a ser cinco anos mais jovens do que aqueles com ausência do vírus e, em geral, apresentam melhor sobrevida após o tratamento. A razão para essas diferenças é desconhecida. Estudos recentes têm mostrado que a prevalência do HPV está aumentando na maior parte da população e está associada ao aumento de câncer oral em locais positivos para HPV, especialmente em pacientes adultos jovens.

A literatura mundial vem dando destaque ao comportamento distinto dos CCE bucal de pacientes jovens em relação aos dos pacientes de idade avançada, através de estudos epidemiológicos. Entretanto, ainda se desconhece se os fatores de risco e prognósticos são os mesmos associados ao CCE bucal de pacientes adultos e idosos. Além disso, pesquisas têm demonstrado que o CCE de língua e assoalho constitui neoplasia com comportamento biológico distinto, apresentando altas taxas de falha no tratamento e pobre sobrevida, inclusive em pacientes jovens.

## DISCUSSÃO

Já está bem estabelecido que o carcinoma de células escamosas bucal (CCEB) consiste em uma neoplasia maligna que acomete mais comumente indivíduos do sexo masculino, entre a sexta e oitava décadas de vida, sendo raro em pacientes com idade inferior a 40 anos. O CCEB está presente em pacientes jovens em, aproximadamente, 6% dos casos, podendo variar sua incidência, de 0,4 a 10%, dependendo da região.

Segundo LLEWELLYN et al. (2004), a grande questão é se o tempo de exposição a esses fatores de risco seria o suficiente para provocar alterações e torná-los agentes etiológicos do câncer de boca nos jovens. No presente estudo o tabagismo não apresentou diferenças de acometimento entre os dois grupos de pacientes.

POPOVTZER et al. (2004) evidenciaram que pacientes mulheres foram mais acometidas no grupo de pacientes jovens analisados ( $p=0,042$ ). Dentre os pacientes jovens, a doença apresentou curso clínico mais agressivo com 40% de mortalidade em 2 anos, comparada a 10,7% no grupo de pacientes mais velhos ( $p< 0,05$ ).

Embora ainda haja controversas, muitos estudos sugerem que o CCE em pacientes jovens represente uma entidade distinta daquela que ocorre em pacientes mais velhos, com fatores etiológicos e comportamento biológico diferentes.

Enquanto na literatura debates ainda ocorram a respeito da idade que determina a parcela de pacientes jovens e a escolha continue sendo arbitrária, a maior parte dos estudos determina idade inferior a 40 anos como idade limite para esse grupo, embora outros autores optem por utilizar.

Muitas pesquisas também têm mostrado que há um número de mulheres mais expressivo nos casos de CCE em jovens, quando comparada aos casos que ocorrem em pacientes com idade avançada. POPOVTZER et al. (2004) evidenciaram que pacientes mulheres foram mais acometidas no grupo de pacientes jovens analisados ( $p=0,042$ ). Dentre os pacientes jovens, a doença apresentou curso clínico mais agressivo com 40% de mortalidade em 2 anos, comparada a 10,7% no grupo de pacientes mais velhos ( $p < 0,05$ ).

Na revisão de LLEWELLYN et al. (2001), os autores citaram a quantidade, assim como a idade mínima e máxima dos pacientes nas amostras dos principais estudos durante as décadas de 70, 80 e 90 sobre CCE de boca em jovens. Na década de 70, o único estudo citado possuiu amostra de somente 11 pacientes com idade entre 17 e 29 anos. Na década de 80, a maior amostra conteve 116 pacientes. A idade variou entre o mínimo de 10 e o máximo de 45 em um único trabalho. A idade corte em 40 anos foi utilizada por nove dos quinze trabalhos. Na década de 90, o trabalho com maior amostra conteve 64 pacientes e a idade variou entre o mínimo de 17 e o máximo de 45 em dois trabalhos.

A literatura destaca que há um número maior de pacientes jovens com câncer de boca não associados aos fatores de risco como o tabagismo e etilismo, dados já bem estabelecidos na etiologia do CCE bucal em pacientes adultos e idosos 7,22. Segundo LLEWELLYN et al. (2004), a grande questão é se o tempo de exposição a esses fatores de risco seria o suficiente para provocar alterações e torná-los agentes etiológicos do câncer de boca nos jovens.

Alguns estudos levantam outros possíveis fatores de risco associados, como origem genética (familiar) ou viral. Muitos, sugerem que o CCEB em pacientes jovens represente uma entidade distinta daquela que ocorre em pacientes mais velhos, com fatores etiológicos e comportamento biológico diferentes. Para WARNAKULASURIYA et al. (2007), a idade se destacou como forte e independente preditor de melhor sobrevida nos pacientes jovens.

Embora o sistema de estadiamento clínico (cTNM) seja ainda utilizado para propor terapias, estimar a sobrevida e o prognóstico dos pacientes, o que se observa são tumores com características clínicas semelhantes, apresentando comportamentos distintos. Isso indica que outros parâmetros, além do tamanho do tumor (T), da presença de linfonodos acometidos (N) e da ocorrência de metástases à distância (M), sejam clínicos, histopatológicos ou moleculares devem ser investigados, para que sejam estabelecidos tratamentos e fatores prognósticos mais eficazes.

LINDENBLATT et al. (2012) verificaram que a classificação histopatológica AHR teve impacto prognóstico na sobrevida global dos pacientes, bem como, associação estatística com o pTNM, a presença de recidivas e o acometimento de linfonodos. Na presente pesquisa, evidenciou-se que a AHR apresentou significado estatístico quando associada à sobrevida global dos pacientes jovens ( $p=0,011$ ).

Avanços no entendimento dos mecanismos de desenvolvimento do CCEB têm resultado no aumento do número de biomarcadores que podem ser utilizados para prever o comportamento dessa doença. Até o momento nenhum biomarcador para CCEB foi estabelecido para ser utilizado na rotinaprognoística dessa doença.

Nas últimas décadas, fatores de crescimento e seus receptores, transdutores de sinais, fatores de transcrição, reguladores do ciclo celular, proteínas apoptóticas e proliferativas, entre outras, têm sido investigadas como parâmetros biológicos, diagnósticos e prognósticos.

Em contrapartida, a proliferação e diferenciação nos tumores malignos são controladas por fatores de crescimento e seus receptores nas superfícies celulares, como a família de receptores de fator de crescimento HER. Os eventos de sinalização downstream, após a ligação de HER-1 aos seus ligantes, incluem ativação de tirosina quinase e ativação de Ras intracelular, Raf e cascatas de proteínas quinases que estão envolvidas na transformação maligna e crescimento do tumor por meio da inibição de apoptose, proliferação celular, promoção da angiogênese e metástase.

A expressão de HER-1 tem sido extensivamente estudada em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) e sua superexpressão foi observada em 34% a 80% dos casos, utilizando técnicas de imuno-histoquímica. Esse marcador tem sido significativamente associado com sobrevida global e sobrevida livre de doença reduzida, bem como prognóstico reservado em pacientes com CCECP.

Embora se observem graus variados de positividade para a marcação por imuno-histoquímica da proteína HER-1 na literatura, a maior parte dos estudos envolvendo CCE orais mostra uma alta expressão dessa proteína nos tumores avaliados. Esses dados confirmam a participação dos processos de sinalização que envolvem o HER-1 na carcinogênese do CCE bucal especificamente.

Há também atualmente, um debate sobre a interpretação citoplasmática de HER-2. KHAN et al. (2002) argumentaram que HER-2 citoplasmática pode representar um artefato técnico gerado por uma reação cruzada com proteína mitocondrial ou resultar de problemas na recuperação antigênica. Ressalta-se que, embora HER-2 não atue como um receptor para EGF, ele pode diminuir a taxa de dissociação do fator de crescimento epidérmico com o HER-1, resultando em uma mais forte e prolongada rede de sinalização via HER-1. Por outro lado, heterodímeros HER-1/HER-2 quando internalizados são encaminhados para reciclagem no citoplasma, o que pode justificar a marcação observada nos casos avaliados. Mais estudos tornam-se necessários para se estabelecer o verdadeiro papel no HER-2 nos diferentes tumores e suas vias de sinalização.

Já o papel do HPV na carcinogênese humana está bem estabelecido, causando não somente a grande maioria dos tumores cervicais e ano-genitais, mas também um número variável de tumores em outros locais do corpo humano, incluindo a cabeça e o pescoço.

A proteína p16 consiste em uma proteína supressora de tumores e interfere no ciclo celular e a presença de imunomarcação da p16 em tumores de pacientes jovens sugere o papel importante dessa proteína na carcinogênese viral do CCE bucal, mas para se comprovar tal afirmativa, torna-se necessário a realização de estudos mais específicos que identifiquem a presença do HPV na amostra avaliada.

Nos subtipos de HPV de alto risco, os oncogenes virais E6 e E7 codificam oncoproteínas que podem induzir a transformação da célula hospedeira, alterando a regulação do ciclo celular uma vez que elas formam uma interação inibitória com as proteínas p53 e retinoblastoma (pRb), respectivamente.

Cabe ressaltar que tumores HPV positivos e HPV negativos representam entidades distintas clinico-patológicas e moleculares, pois possuem diferentes taxas de incidência, etiologias, sítios de ocorrência, prognósticos e acometem pacientes de diferentes idades.

## CONCLUSÃO

Em CCE bucais, os estudos moleculares têm-se concentrado em investigações de alterações no DNA específicas das células tumorais. A grande maioria desses estudos moleculares é realizada em amostras de pacientes com CCE sem distinção entre os diferentes sítios anatômicos e/ou idade. Dados mais recentes, entretanto, consideram que as diferenças biológicas e clínicas presentes nos tumores de localizações distintas e de pacientes de diferentes faixas etárias podem ser explicadas pelas diversas alterações genéticas.

Apesar do aumento da incidência de casos de pacientes adultos jovens com CCE bucal, ainda não estão completamente estabelecidas quais alterações genéticas estão envolvidas na transformação ou progressão desses tumores da cavidade bucal.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO/NMH/HPR/ORH. Global data on incidence of oral cancer. Disponível em: [www.who.int/oral\\_health](http://www.who.int/oral_health).
2. MINISTERIO DA SAÚDE. Estimativa Inca 2018. Incidência de Câncer no Brasil. <http://www.inca.gov.br/estimativa>
3. LINDENBLATT, R. C. R., MARTINEZ, G. L., SILVA, L. E. Oral squamous cell carcinoma grading systems – analysis of the best survival predictor. *J Oral Pathol Med*, 2012; 41: 34–39.
4. WARNAKULASURIYA S., MAK, V., MÖLLER, H. Oral cancer survival in young people in South East Eglad. *Oral Oncol*. 2007; 43:982-986.
5. OLIVEIRA, L. R. & RIBEIRO-SILVA, A. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40: 298-307.
6. SCHANTZ, S. P., YU, G. 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(3):268-74.
7. LLEWELLYN, C. D., LINKLATER, K., BELL, J. et al. A analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol*. 2004; 40: 304-313.
8. CHEN, S., YU, F., CHANG, Y. Role de human papillomavirus infection in carcinogeneses of oral squamous cell carcinoma with evidences of prognostic association. *J Oral Pathol Med*. 2012; 41:9-15.
9. HIROTA, S.K.; MIGLIARI, D.A. SUGAYA, N.N. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem – Relato de caso e revisão da literatura. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2006; 81(3):251-54.
10. SIEGELMANN-DANIELI et al. Oral tongue cancer in Patients less than 45 Years old: Institutional Experience and Comparison with Older Patients. *J Clin Oncol*. 1998; 16(2):745-753.
11. WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009; 45, p.309-315.
12. NEVILLE B. W. et al. Epithelial Pathology. In: *Oral & Maxillofacial Pathology*, 3ed. New York: Saunders, 2009. p. 362–452.
13. SILVERMAN, S., JR. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc*. 2001; 132 Suppl (7S-11S).
14. HASHIBE, M. et al. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2003; 39(7): 664-671.
15. PINDBORG JJ et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. WHO International Classification of Tumors. 2 ed. Berlin: Springer Verlag; 1997. 87 p.
16. COTRIM, P. E. A. Carcinoma espinocelular bucal e suas variantes. *BCI*. 2001; 8(32): 313-319.
17. GARZINO-DEMO, P. et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006; 34(6): 344-350.
18. LEITE, I. C.; KOIFMAN, S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol*, 1998; 34(5): 347-352.

19. WOOLGAR, J. A. et al. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol.* 1999; 35(3): 257-265.
20. BETTENDORF, O. et al. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol.* 2004; 40(2): 110-119.
21. POPOVTZER, A., SHPITZER, T., BAHAR, G. et al. Squamous Cell carcinoma of the oral tongue in young patients. *Laryngoscope.* 2004; 114:915-917.
22. LLEWELLYN et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001; 37(5):401-18.
23. SHIGA, K. et al. Allelic Loss Correlated with Tissue Specificity in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas and the Clinical Features of Patients. *Tohoku J Exp Med.* 2004; 204:163-172.
24. FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. *Oncologia Molecular.* Atheneu, 2004, 469p.
25. ERNOUX-NEUFCEUR, P., ARAFA, M., DECAESTECKER, C. et al. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137:173-181.
26. SILVA, S. D., FERLITO, A., TAKES, R. P. Advances and applications of oral cancer basic research. *Oral Oncol.* 2011; 47: 783-791.
27. SORDO et al. HER family receptors expression in squamous cell carcinoma of the tongue: study of the prognostic and biological significance. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39: 79-86.
28. BERNARDES, V. F., GLEBER-NETTO, F. O., SOUZA, S. F. et al. Clinical significance of HER-1, HER-2 and EGF in oral squamous cell carcinoma: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010; 29:40.
29. SARKIS, S. A., ABDULLAH, B.H., MAJEED, B, A. A. et al. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (HER-1) in oral squamous cell carcinoma in relation to proliferation, apoptosis, angiogenesis and lymphangiogenesis. *Head Neck Oncol.* 2010; 2:13.
30. MANNARINI, L, KRATOCHVIL, V., CALABRESE, L. et al. Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009; 29(3): 119–126.
31. GANGULY, N. & PARIHAR, S.P.. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J Biosci.* 2009; 34(1):113-23.
32. SHILLITOE, E. J. The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa. *Oral Oncology.* 2009, 45: 351–355.
33. LICITRA, L., PERRONE, F. BOSSI, P. et al. High-Risk Human Papillomavirus Affects Prognosis in Patients With Surgically Treated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:36.
34. COLOMBO, J. & RAHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *RBC.* 2009; 55(2): 165-174.
35. KHAN, A. J.; KING, B. L.; SMITH, B. D. et al. Characterization of the HER-2/neu Oncogene by Immunohistochemical and Fluorescence in Situ Hybridization Analysis on Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2002; 8:540-548.
36. COSTA, P. M. C.; ALMEIDA, P A.; BRASILEIRO, T M S. Câncer bucal: orientações e sensibilização para acadêmicos e profissionais da área da saúde. 2019, 13(1): 02-12.