

Martha Beatriz González-Guevara^{1a}, Celia Linares-Vieyra^{1b}, Mario Emmanuelle Castro-García^{1c},
Marco Agustín Muñiz-Lino^{1d}, Cinthia Abaroa-Chauvet^{2e}, Francisco Bello-Torrejón^{3f}

Resumen

Introducción: el cáncer escamocelular (CEC) representa el 90-95% de todos los tipos de cáncer. En México, la frecuencia de CEC bucal (CECB) se ha incrementado y presenta una incidencia entre el 1 y el 5%. El CECB se asocia con sujetos en la quinta y séptima década de la vida, el sexo masculino, positivos a tabaquismo, alcoholismo, factores genéticos, inmunosupresión, infección por virus del papiloma humano (VPH) y estilos de vida poco saludables, entre otros. El objetivo de este trabajo fue presentar un caso clínico como ejemplo de las características emergentes en un paciente con CECB.

Caso clínico: mujer de 38 años, con úlcera indurada, parcialmente adherida a planos profundos y dolorosa, asociada con un aumento de volumen, ubicada en vientre y borde lateral de lengua. Se realizó biopsia y con el diagnóstico histopatológico de carcinoma escamocelular invasor bien diferenciado, se procedió a determinar la presencia del VPH y resultó positivo a VPH-16. Se realizó tratamiento oncológico combinado (quirúrgico-radiación-quimioterapia), con buenos resultados para la paciente respecto a la estética y función.

Conclusiones: se analizaron varios estudios que evalúan la presencia del VPH en lesiones de CECB, como un factor de riesgo que involucra con mayor frecuencia casos de pacientes jóvenes, la localización en lengua y antecedentes negativos para tabaquismo y alcoholismo frente a casos de CECB no asociados al VPH. Se requieren datos que contribuyan a dilucidar diversos aspectos aún desconocidos sobre la infección bucal por VPH y su relación con el CECB.

Abstract

Background: Squamous cell cancer (SCC) represents 90-95% of all types of cancer. In Mexico, the frequency of oral SCC (OSCC) has increased, with an incidence between 1 and 5%. OSCC is associated with subjects in the 5th and 7th decade of life, males, positive for smoking, alcoholism, genetic factors, immunosuppression, human papillomavirus (HPV) infection, and unhealthy lifestyles, among others. The objective of this work was to present a clinical case as an example of the emerging characteristics in a patient with OSCC.

Clinical case: 38-year-old female patient, with indurated ulcer, partially adhered to deep planes and painful, associated with an increase in volume, located on the belly and lateral edge of the tongue. A biopsy was performed and with the histopathological diagnosis of well differentiated invasive squamous cell carcinoma, the presence of HPV was determined, resulting positive for HPV-16. Combined cancer treatment was performed (surgical-radiation-chemotherapy), with good results for the patient regarding aesthetics and function.

Conclusions: We analyzed several studies evaluating the presence of HPV in lesions of OSCC, as a risk factor that involves more frequently cases of young patients, with location in tongue, and negative antecedents for smoking and alcoholism compared to cases of OSCC not associated with HPV. Data are required to help elucidate various still unknown aspects of oral HPV infection and its relationship with OSCC.

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Atención a la Salud. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1, Servicio Dental. Cuernavaca, Morelos, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 1, Servicio de Cirugía Oncológica. Cuernavaca, Morelos, México

ORCID: [0000-0001-8483-2290^a](https://orcid.org/0000-0001-8483-2290), [0000-0001-5839-6333^b](https://orcid.org/0000-0001-5839-6333), [0000-0001-7477-8622^c](https://orcid.org/0000-0001-7477-8622), [0000-0003-1759-6798^d](https://orcid.org/0000-0003-1759-6798),
[0000-0002-3410-4612^e](https://orcid.org/0000-0002-3410-4612), [0000-0003-1260-7208^f](https://orcid.org/0000-0003-1260-7208)



Palabras clave
Neoplasias de la Boca
Factores de Riesgo
Virus del Papiloma Humano

Keywords
Mouth Neoplasms
Risk Factors
Human Papillomavirus

Fecha de recibido: 29/06/2021

Fecha de aceptado: 06/09/2021

Comunicación con:
Celia Linares Vieyra

 linares62410@hotmail.com
 777 135 5044 y 777 312 3034

Cómo citar este artículo: González-Guevara MB, Linares-Vieyra C, Castro-García ME, Muñiz-Lino MA, Abaroa-Chauvet C, Bello-Torrejón F. Carcinoma escamocelular bucal. Caso clínico y revisión de la literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(1):85-90.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye las neoplasias malignas que se ubican en labios, cavidad bucal, faringe y nasofaringe como cáncer bucal y estima en 657,000 los casos nuevos y en más de 330,000 las muertes por esta enfermedad cada año. Se ha estimado que el cáncer bucal se ubica en el mundo entre el lugar seis y ocho respecto a las neoplasias malignas. Entre los tipos de neoplasias malignas que afectan la región de cabeza y cuello, el cáncer escamocelular (CEC) representa el 90-95%.¹ En México el CEC bucal (CECB) se ha incrementado en las últimas décadas y se registra una incidencia entre el 1 y el 5% del total de las neoplasias malignas.¹

Las características demográficas clásicamente conocidas en asociación con el CECB son: mayor frecuencia a partir de los 40 años y los hombres tienen entre dos y tres veces mayor riesgo que las mujeres.² Sin embargo, múltiples estudios epidemiológicos y reportes de casos recientes han mostrado la emergencia de casos con características diferentes, casos de pacientes del sexo femenino y menores de 40-45 años,^{3,4,5,6,7,8} con una incidencia reportada entre el 0.4 y el 7.2%.³ Asimismo, entre los factores de riesgo más referidos en la literatura para el desarrollo de CECB se encuentran el tabaco y el alcohol, y cuando se combinan se considera que tienen un efecto sinérgico.^{8,9} Respecto al tabaquismo y el alcoholismo, llaman la atención el número de reportes recientes de casos de CECB en población que no fumaba ni consumía bebidas alcohólicas.¹⁰ El CECB también se ha relacionado con otros factores de riesgo de diferente índole: genéticos, por inmunosupresión, hormonales, por infección por virus del papiloma humano (VPH) y estilos de vida poco saludables, entre otros.^{1,4,5,6}

Respecto al VPH, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, como portadores asintomáticos, o al presentar la infección sintomática. La principal vía de transmisión del VPH es la vía sexual y la infección por este virus puede adquirirse en diferentes etapas de la vida. En un estudio realizado en una población de 268 individuos sanos, menores de 20 años,¹¹ se detectó VPH en la cavidad bucal en el 6% de los sujetos; en población adulta se ha reportado en diversos estudios entre el 0 y el 60%. Se ha demostrado un mayor riesgo para la infección por VPH con el aumento en el número de parejas sexuales y las relaciones orogenitales.⁴

De acuerdo con su comportamiento biológico, los VPH se clasifican en bajo o alto grado según su potencial oncogénico.¹² Los VPH 6, 11, 42, 43 y 44 se han descrito como de bajo riesgo y causan lesiones benignas de aspecto verrugoso en piel y mucosas. Los subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 se han identificado con alto

riesgo oncogénico.¹² Aunque los mecanismos oncogénicos del cáncer del cuello uterino han sido bien caracterizados, todavía hay una brecha para entender la patogénesis de otras neoplasias relacionadas con el VPH, como el cáncer orofaríngeo.¹³

El VPH se asocia al CEC por su capacidad de infectar queratinocitos y transformar las células epiteliales. Se ha propuesto que el VPH puede alcanzar las células progenitoras basales del epitelio por medio de abrasiones de la mucosa bucal.¹³ Las oncoproteínas virales E6 y E7 son los factores clave en la génesis tumoral, al inactivar dos de los principales supresores tumorales: pRB y p53, que al inhibirse alteran las vías del ciclo celular y desregulan la proliferación celular, la apoptosis, así como la estabilidad genética, lo que puede conducir a lesiones epiteliales.^{12,14} Con base en evidencia epidemiológica y molecular, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer reportó el efecto carcinogénico de los VPH tipo 16 y 18 en humanos, para el desarrollo del cáncer bucal y orofaríngeo.⁴ lo cual se ha corroborado por otros estudios.^{5,6,15}

En la cavidad bucal, la zona de la lengua móvil es donde se localizan con mayor frecuencia las lesiones de CEC.^{5,7,16} Esta ubicación se ha considerado en la literatura clásica como una entidad biológicamente diferente: si se la compara con los CEC situados en otras áreas de la boca, se ha reportado con comportamiento más agresivo y asociado con altas tasas de metástasis ganglionares y ocultas.¹⁷ Respecto a la localización del cáncer bucal y la presencia del VPH, un estudio multicéntrico de casos y controles realizado en nueve países evaluó 1415 casos con cáncer bucal y 255 con cáncer orofaríngeo; se reportó infección por VPH en el 3.9 y 18.3%, respectivamente.⁴ La evidencia arrojada por distintos estudios permite señalar al VPH como un factor de riesgo con evidencia suficiente para sustentar su papel en el desarrollo de CECB y, más significativamente de los ubicados en orofaringe, el VPH-16 es generalmente el virus implicado en estos casos.¹⁸

En un estudio de casos y controles realizado en México,⁵ se señala la presencia de un subgrupo de cuatro mujeres menores de 45 años con CEC que negaron hábitos de tabaquismo y alcoholismo, y fueron positivas a VPH. Con base en sus resultados, los autores sugieren que la positividad a la infección por VPH contribuye a la carcinogénesis en mujeres adultas jóvenes sin concurrencia de otros factores de riesgo.

Respecto al tratamiento del CEC, depende del estadio en el cual se diagnostique la neoplasia; generalmente, el procedimiento de elección es la resección quirúrgica, que permite una acuciosa revisión del estadio histopatológico, el estatus del tumor y sus márgenes. De acuerdo con el

reporte de los hallazgos, se determina la necesidad de agregar radioterapia o quimioterapia.¹⁹ Está descrito que en mujeres jóvenes con VPH-16 o VPH-18 la tasa de supervivencia es mejor con el tratamiento combinado, debido a alta sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia en comparación con los casos de VPH negativos.¹ El objetivo de este trabajo es presentar un caso de CECB positivo al VPH-16, sin antecedentes de tabaquismo y alcoholismo.

Caso clínico

Mujer de 38 años, con facies dolorosa, acudió al Servicio Dental del Hospital General No. 1, con Unidad de Medicina Familiar, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Cuernavaca, Morelos, por presentar dolor agudo localizado en la lengua, con tres meses de evolución, el cual se exacerbó a principios del mes de septiembre de 2018. Al interrogatorio refirió que en mayo del 2018 inició con una úlcera muy pequeña, menor de 5 mm, a la cual no le dio importancia, dado que presentaba antecedentes familiares y personales de úlceras recurrentes menores y con remisión espontánea desde la adolescencia. A finales del mes de septiembre la úlcera había aumentado de tamaño y presentaba un aumento de volumen asociado. Durante el periodo de mayo a septiembre de 2018 la paciente fue atendida por un médico familiar y otros profesionales, los cuales prescribieron tratamiento con nistatina en gotas, antisépticos bucales, solución de antihistamínico, Kaopectate y nistatina en colutorios, así como amoxicilina con ácido clavulánico, sin que se presentara remisión de la lesión. En cuanto a los antecedentes personales no patológicos: la paciente es originaria y residente de Morelos, de ocupación trabajadora administrativa, estudió hasta la preparatoria, está casada y tiene dos hijos; además, negó tabaquismo y alcoholismo. Los antecedentes heredo-familiares fueron negados. En cuanto a los antecedentes personales patológicos: la paciente tuvo colecistectomía a los 35 años, gastritis crónica con áreas de metaplasia intestinal incompleta y *Helicobacter pylori* (20/06/2018); el resto del interrogatorio por aparatos y sistemas no tuvo relevancia para el padecimiento actual.

A la exploración física se encontró paciente normocéfala, con buena implantación de pelo y coloración de tegumentos, hidratada, orientada en las tres esferas y cooperadora. Se palparon discretas adenopatías cervicales del lado derecho. Intrabucalmente se observó una úlcera de 3 x 2 cm de forma oval con bordes irregulares, fondo blanquecino amarillento con áreas eritematosas, localizada en vientre y borde lateral de lengua, asociada a aumento de volumen de 0.5 cm de diámetro (figura 1); en reposo ocupaba el espacio del órgano dentario 36, que estaba ausente. A la palpación, la úlcera se encontró indurada, parcialmente adherida

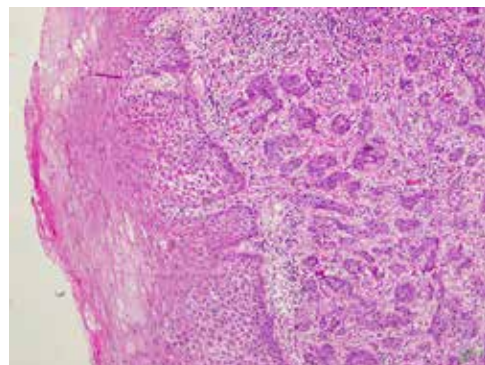
Figura 1 Lesión en borde lateral y vientre de la lengua



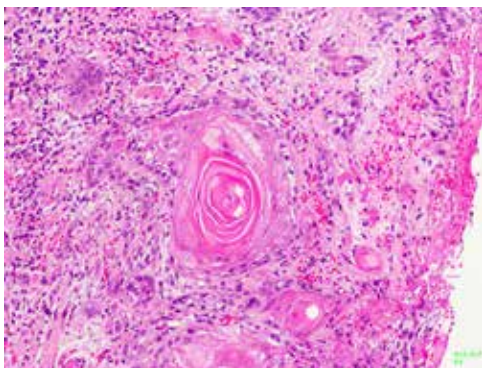
Aumento de volumen y úlcera de bordes irregulares, con fondo blanquecino-amarillento, dolorosa e indurada a la palpación

a planos profundos y muy dolorosa. Previo consentimiento informado, se tomó biopsia incisional (19/10/2018) con bloqueo mandibular anestésico y aplicando la metodología para el control de infecciones y bioseguridad. Se colocó un punto de sutura, hemostasia local y se indicaron cuidados higiénico-dietéticos, amoxicilina más ácido clavulánico 500 mg cada 8 horas, por siete días y paracetamol de 500 mg cada 6 horas. El tejido de la biopsia se envió al Laboratorio de Histopatología Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. El diagnóstico emitido fue carcinoma escamocelular invasor bien diferenciado (23/10/2018) (figuras 2 y 3). Mediante la obtención de ADN del tejido de la biopsia, se tipificó para VPH-16 y 18 (*Wizard® Genomic*

Figura 2 Carcinoma escamocelular bien diferenciado (I)



Epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con marcada espongiosis, pérdida de la relación núcleo-citoplasma y de la estratificación celular e infiltración de células neoplásicas en el tejido conectivo subyacente

Figura 3 Carcinoma escamocelular bien diferenciado (II)

Formación de nidos y cordones de células epiteliales, algunas pleomórficas con núcleos picnóticos, así como formación de perlas de queratina e infiltración de células inflamatorias de predominio linfocítico. Los bordes de la lesión presentaron células neoplásicas

DNA purificación, Promega Madison WI, USA). Se realizó la amplificación del gen *E6* del VPH-16, utilizando los iniciadores F204 (5-gcaacagtactgcgacgtg-3) y R419 (5-ggacacagtgcttgaca-3), así como de la región LCR VPH18, con los iniciadores F7405 (5-ctgcacaccttacagcatc-3) y R165 (5-gttccgcacagatcag-3), los cuales amplifican fragmentos de 215pb y 618pb. El producto de amplificación fue visualizado en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio. Tras la visualización del gel, se observó la amplificación del fragmento del gen *E6* del VPH-16, por lo que la muestra se reportó positiva para el virus del papiloma humano 16 (VPH-16).

La paciente fue remitida con carácter de urgente al Servicio de Cirugía Maxilofacial y al Servicio de Oncología Quirúrgica del hospital del IMSS mencionado. En este servicio se realizó hemiglossectomía, vaciamiento submaxilar y linfadenectomía derecha (12/11/2018). El reporte histopatológico de la pieza quirúrgica fue carcinoma epidermoide de lengua bien diferenciado, con bordes libres y siete ganglios disecados con descripción de hiperplasia mixta reactiva; la glándula submaxilar se reportó sin alteraciones (15/11/2018). En el posoperatorio, la paciente fue referida al Servicio de Radiooncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS para iniciar tratamiento (19/02/2019) con quimioterapia (seis ciclos) con esquema de cisplatino, dexametasona, filgastrim y ondansetrón. Este último fue retirado en la tercera sesión y se sustituyó con palonosetrón y aprepitant. La radioterapia aplicada fue de 200 unidades de Rads por sesión 30/30, hasta completar 6000 unidades. El tratamiento finalizó el 6 de abril de 2019. Después de 10 meses de seguimiento, la paciente se encontraba asintomática, con discreta dificultad en el habla y buena cicatrización (figura 4). La paciente se incorporó sin dificultades a su vida social y laboral.

Figura 4 La paciente a los seis meses de haber sido operada

Borde lateral de la lengua con cicatrización en líneas irregulares, color blanco, características de la cicatrización de la mucosa

Discusión

Existen numerosas evidencias que sugieren que los datos sociodemográficos, el tratamiento y la evolución del CECB del presente caso clínico están caracterizados por implicaciones distintivas respecto de los factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento, evolución y sobrevida de este tipo de cáncer. Tradicionalmente el tabaquismo y el consumo de bebidas alcohólicas han sido asociados significativamente al riesgo aumentado de padecer CECB. Sin embargo, algunos tumores, como en el caso presentado, ocurren en sujetos no expuestos a estos factores de riesgo, lo que sugiere que otras exposiciones pueden estar involucradas independientemente o actuar como cofactores.

En un estudio de 100 casos de cáncer de orofaringe y 200 controles, se reportó la asociación entre los casos de cáncer y la infección bucal por VPH-16 (razón de momios [RC] 14.6, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 6.3-36.6).²⁰ Cuando se analizaron los casos positivos al VPH respecto al antecedente de tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas, se reportó alta asociación entre el cáncer de orofaringe en individuos con el antecedente positivo (RM 19.4; IC 95% 3.3-113.9), el mismo resultado se obtuvo respecto a los sujetos con antecedente negativo (RM 33.6; IC 95% 13.3-84.4). Las evidencias reportadas en la literatura coinciden con el caso reportado y sugieren que no hay sinergia entre tabaquismo-alcoholismo y la infección por VPH en la etiología de cáncer de orofaringe, por lo que los autores proponen que existen dos vías distintas para el desarrollo del cáncer: una impulsada principalmente por los efectos cancerígenos del tabaco, alcohol o ambos, y otra vía debida a inestabilidad genómica inducida por el VPH.

En Dinamarca, se estudió un grupo de casos de CECB ubicados en la base de la lengua, durante el periodo del año 2000 al 2010.²¹ Los autores encontraron un incremento significativo, de 8.1% por año de CECB positivos a VPH, mientras que los casos negativos a VPH no tuvieron incremento significativo (2.7% por año). Este estudio propuso como explicación a esta diferencia, que el incremento de cáncer de la base de lengua en Dinamarca (5.4% por año) se explica por el incremento de infección por VPH. En el mismo estudio, se observó una prevalencia de VPH mayor en pacientes más jóvenes, aunque no hubo asociación significativa.

En Estados Unidos se han reportado datos semejantes,²² con aumento de la incidencia de cáncer de orofaringe positivos a VPH, de 208% (IC 95% 208-242%), mientras que la incidencia de los casos negativos a VPH disminuyó en 50%. También se ha reportado un periodo de supervivencia significativamente mayor ($p = 0.003$) para los pacientes positivos a VPH, en comparación con los casos negativos. Se prevé que la incidencia creciente de casos de cáncer de orofaringe podría sobrepasar el número de casos de cáncer de cuello uterino esperados.²²

En población mexicana,⁵ en un estudio de casos (80 sujetos) y controles (320 sujetos), se reportó que todos los casos de CECB positivos al VPH (5%) correspondieron a mujeres menores de 45 años que no fumaban ni consumían alcohol.

En el mismo sentido de los reportes antes citados, un estudio realizado en la Universidad de California por Goepfert *et al.*²³ identificó mediante un análisis retrospectivo comparativo, un aumento en la incidencia de cáncer de lengua en mujeres jóvenes durante el periodo de 1997 a 2011. Asimismo, en la India²⁴ se ha identificado un aumento inesperado en la incidencia de CECB en mujeres jóvenes sin ningún factor etiológico específico, y el sitio afectado más comúnmente afectado es la lengua. Los autores proponen que en pacientes jóvenes con CECB en lengua el papel del tabaco o el consumo de alcohol es incierto, a diferencia de su implicación en la carcinogénesis en los pacientes de mayor edad.

Los niveles de hormonas sexuales se han relacionado con algunos tipos de cáncer, como el carcinoma endometrial, de seno, de próstata y de pulmón. Se ha evaluado el papel de la inflamación y de las hormonas sexuales en la etiopatología de cáncer bucal,²⁵ así como su posible rol terapéutico. Algunos trabajos han alertado sobre la interacción de las hormonas sexuales y el tejido normal de la mucosa

bucal y su contribución para la transformación displásica.²⁵ Se ha enfatizado la necesidad de estudiar el papel que puede tener la alteración en los niveles de progesterona, hormona folículoestimulante, hormona luteinizante, el estrógeno y la prolactina en la aparición y progresión del CECB.

El cáncer tiene una etiología multifactorial. Es necesario seguir realizando estudios que permitan contar con evidencia que oriente sobre el papel de diversos factores de riesgo que no han sido considerados determinantes hasta hoy en la etiopatogenia del cáncer bucal.¹⁵ Es necesario evaluar las mutaciones específicas de supresores tumorales conocidos, la oncogénesis, el patrón de replicación y el papel de mediadores virales del VPH y otros carcinógenos^{8,13,23} para continuar generando evidencia que permita establecer los mecanismos que intervienen en el desarrollo del CECB.

Respecto a los datos epidemiológicos, es relevante la utilización de una nomenclatura unificada que permita evaluar de manera confiable los datos epidemiológicos y clínicos, dependiendo de la ubicación de las lesiones por CECB. Actualmente, las lesiones de lengua pueden ser clasificadas como CEC de faringe o CECB. De acuerdo con nuestra revisión, la ubicación de la lesión parece orientar diferencias respecto a los factores de riesgo involucrados, respuesta al tratamiento,^{23,24} pronóstico y supervivencia de los pacientes.

La prevención, el diagnóstico y el tratamiento tempranos siguen siendo factores determinantes para reducir las secuelas estéticas y funcionales del tratamiento para el cáncer bucal, así como la disminución de la tasa de mortalidad.

Conclusiones

Es relevante continuar realizando estudios sobre la infección bucal por VPH con el objetivo de dilucidar los aspectos aún desconocidos de su relación con el CECB. Asimismo, hacer estudios epidemiológicos con muestras grandes de población orientará sobre la pertinencia de considerar un perfil emergente de pacientes con cáncer de cabeza y cuello “jóvenes, no fumadores, no consumidores de alcohol y VPH positivos”.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Carrillo-Rivera J, Simón-Nacif E, Gil-Romero MG, Rodríguez-

Flores MR. Cáncer oral en México. Revisión bibliográfica y presentación de caso clínico. Revista Mexicana de Cirugía

- Bucal y Maxilofacial. 2011;7(3):104-8.
2. Khare M, Dewangan Y, Nayak T, Singh D, Vibhakar V, Ramesh K. Oral and esophageal cancer: Incidence and correlation in general indian population: A retrospective study. *J Pharm Bioall Sci.* 2021;13:S221-4.
 3. Liu X, Gao XI, Liang Xh, Tang YI. The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oncotarget.* 2016;7(40):66226-38.
 4. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(23):1772-83.
 5. González-Ramírez I, Irigoyen-Camacho ME, Ramírez-Amador V, Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, García-Carrancá A, et al. Association between age and high-risk human papilloma virus in Mexican oral cancer patients. *Oral Diseses.* 2013;19:796-804.
 6. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, García-Cuellar CM, Guido-Jiménez M, Méndez-Martínez R, et al. High Association of Human Papillomavirus Infection with Oral Cancer: A Case-Control Study. *Arch Med Res.* 2008;39:189-97.
 7. Villanueva FG, Leyva, ER, Gaitán LA. Cancer in young patients (Part 1) Clinical and histopathological analysis of squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients. A descriptive and comparative study in Mexico. *Odontostomatología.* 2016;18(27):39-43.
 8. Pérot P, Falguieres M, Arowas L, Laude H, Foy JP, Goudot P, et al. Investigation of viral etiology in potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinomas in non-smoking, non-drinking patients. *PLoS ONE,* 2020;15(4):e0232138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232138>
 9. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Can Res Ther.* 2016;12(2):458-63.
 10. Deschler DG, Richmon JD, Khariwala SS, Ferris RL, Wang MB. The “New” Head and Neck Cancer Patient—Young, Nonsmoker, Nondrinker, and HPV Positive: Evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(3):375-80.
 11. Summersgill KF, Smith ME, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92:62-9.
 12. Prabhu SR, Wilson DF. Human papillomavirus and oral disease-emerging evidence: a review. *Australian Dental Journal.* 2013;58:2-10.
 13. Gheit T. Mucosal and cutaneous human papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol.* 2019;9:355. doi: 10.3389/fonc.2019.00355
 14. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015; 6(3):244-8.
 15. Veitía D, Liuzzi J, Ávila M, Rodríguez I, Toro F, Conrrenti M. Association of viral load and physical status of PPV-16 with survival of patients with head and neck cancer. *ecancer.* 2020; 14:1082. doi: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1082>
 16. Moctezuma-Bravo GS, Díaz de León-Medina R, Rodríguez-Quilantan FJ, Moctezuma-Dávila M. Cáncer oral en un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social en México, (1988-2005). *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2015;14(6):323-8.
 17. Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer: Means, markers and perspectives (I). *Oral Oncology.* 2010;46:630-5.
 18. Yakin M, Seo B, Hussaini H, Rich A, Hunter K. Human papillomavirus and oral and oropharyngeal carcinoma: the essentials. *Aust Dent J.* 2019;64:11-8.
 19. Montero HP, Patel GS. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491-508.
 20. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case- control study of Human Papilloma Virus and oropharyngeal cancer. *N England J Med.* 2007;356(19):1944-56.
 21. Garnaes E, Kiss K, Andersen L, Therkildsen MH, Franzmann MB, Filtenborg-Barnkob B, et al. Increasing incidence of base of tongue cancers from 2000 to 2010 due to HPV: the largest demographic study of 210 Danish patients. *British Journal of Cancer.* 2015;113:131-4. doi:10.1038/bjc.2015.198
 22. Chatuverdi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernández BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal Cancer incidence in United States. *J Clin Oncol.* 2011;23(32):4294-301.
 23. Goepfert RP, Kezirian EJ, Wang SJ. Oral tongue squamous cell carcinoma in young women: A matched comparison-do outcomes justify treatment intensity? *ISRN Otolaryngol.* 2014;2014:529395. doi: 10.1155/2014/529395
 24. Jayalekshmy R, Balan A. Oral squamous cell carcinoma in young indian women-a growing concern. *J Dent & Oral Disord.* 2016;2(3):1016.
 25. Contaldo M, Bocellino M, Zannini G, Romano A, Sciarra A, Sacco A, et al. Sex Hormones and Inflammation Role in Oral Cancer Progression: A Molecular and Biological Point of View. *J Oncol.* 2020;2020:9587971. doi: 10.1155/2020/9587971