



Facultad de Odontología
Escuela de Graduados
Programa de Especialización en Patología Oral y Maxilofacial

**Diferencias en el Pronóstico de Pacientes Jóvenes y Mayores Diagnosticados con
Carcinoma Oral de Células Escamosas:
Revisión Sistemática Exploratoria de la Literatura
(Scoping Review).**

Trabajo de investigación requisito para optar al título de
Especialista en Patología Oral y Maxilofacial

Alumno: Rolando Morales Espinosa
Docente tutor: Dr. René Martínez Flores

**Valparaíso – Chile
2019**



Facultad de Odontología
Programa de Especialidad en Patología Oral y Maxilofacial

**Diferencias en el Pronóstico de Pacientes Jóvenes y Mayores Diagnosticados con
Carcinoma Oral de Células Escamosas:
Revisión Sistemática Exploratoria de la Literatura
(Scoping Review).**

Rolando Morales Espinosa

Dr. René Martínez Flores
Tutor de trabajo de investigación

Dr. Wilfredo González A.
Coordinador Especialidad en
Patología Oral y Maxilofacial

Dr. Rodrigo Fuentes C.
Cuerpo Académico

Dra. Karina Cordero
Cuerpo Académico

Dr. Ricardo Moreno
Cuerpo Académico

Valparaíso, Chile

2019

VII

Mt/10/8

EE .:

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Aspectos teóricos	2-10
III.	Objetivos	11
IV.	Materiales y métodos	12-15
V.	Resultados	16-27
VI.	Discusión	28-32
VII.	Conclusión	33
VIII.	Sugerencias	34-35
IX.	Resumen	36
X.	Referencias bibliográficas	37-44
XI.	Anexos	45

I. INTRODUCCIÓN.

El carcinoma oral de células escamosas es la neoplasia maligna más frecuente en el territorio oral, y se perfila dentro de los 10 cánceres más comunes a nivel mundial. A pesar de las mejoras en el acceso y atención de los sistemas de salud, la detección precoz de lesiones potencialmente malignas y de las campañas de prevención y promoción de autocuidado, el pronóstico de carcinoma oral de células escamosas sigue siendo bastante pobre.

Su epidemiología está definida por una mayor frecuencia en pacientes hombres, con edades que fluctúan entre la 6ta a 8va décadas de vida, vinculándose estrechamente a consumo crónico de tabaco, cuyo efecto carcinogénico se potencia con el consumo de alcohol. El impacto de la edad del paciente, principalmente en aquellos grupos etarios que no se ajustan al perfil del paciente oncológico promedio, tanto en los aspectos clinicopatológicos y sobrevida a la enfermedad, han sido ampliamente discutidos durante años por diferentes autores, cuyos controvertidos resultados no han sido capaces de subsanar la escasa claridad que existe sobre el tema, constituyendo un factor de confusión entre los clínicos, quienes deben tomar las decisiones de tratamiento más adecuadas para cada paciente y caso en particular. Respecto a lo mismo, la literatura referida al pronóstico y sus determinantes en pacientes jóvenes que padecen cáncer oral es conflictiva, reportando resultados mixtos, que van desde el peor escenario, aludiendo a tumores más agresivos y etiologías diversas, a una sobrevida significativamente mejor que el paciente tradicional, pero en estudios que no evidencian las diferencias de forma significativa entre ambos grupos.

En base a esta propuesta parece conveniente realizar una revisión de la literatura para analizar las diferencias, si las hubiera, en el pronóstico que existe entre un paciente joven con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas y el grupo de pacientes que obedecen a un perfil epidemiológico clásico de la enfermedad.

II. ASPECTOS TEÓRICOS

- **Definición:** El cáncer oral es una neoplasia maligna que, por definición, se da en el territorio de la boca, abarcando desde los labios hacia el interior de la cavidad oral, con todas sus estructuras asociadas, considerando los dos tercios de la parte anterior de la lengua, mucosa bucal, piso de la boca, encía inferior, trígono retromolar, encía superior y paladar duro. Convencionalmente se le llama carcinoma oral de células escamosas (COCE), ya que la mayor proporción de estos derivan histológicamente de las células del epitelio escamoso que reviste la mucosa oral (Rivera, 2015).
- **Epidemiología:** El COCE representa el 3% de todos tumores malignos, es la neoplasia más frecuente en boca en un 90% de los casos y es la octava neoplasia maligna más común a nivel mundial, con 10 millones de casos nuevos y más de 6 millones de muertes cada año en todo el mundo, documentándose una incidencia en la población de 4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes: 5,5 casos nuevos por cada 100.000 hombres y de 2,5 por cada 100.000 mujeres. La mortalidad en hombres es de 2,7 por cada 100.000 y en 1,2 por cada 100.000 mujeres (De la Fuente et al. 2016, Santos et al. 2016, Sharma et al. 2016, Leusink et al. 2018, Miller et al. 2018, Gong et al. 2019, Venkatesh et al. 2018, Hacke et al. 2019, Weckx et al. 2019).

Estas estadísticas varían conforme el país y el tiempo, costumbres y hábitos culturales, donde influyen también los planes de salud pública y prevención, con resultados y distribución desigual a nivel mundial, siendo los continentes de mayor incidencia el sudeste asiático y Europa del este. En países escandinavos se ha incrementado hasta 6 veces entre 1960 a 1994, lo cual contrasta con la realidad en Reino Unido, en que representa el 1,6% de todos los nuevos casos de cáncer, siendo muy poco frecuente según sus registros. Los países de mayor riesgo registrado son Sri Lanka, India (donde es uno de los tres principales tipos de cáncer), Pakistán y Bangladesh, asociado

fuertemente a estratos socioculturales más bajos, debido a que esta población está usualmente más expuesta a factores de riesgo y estilos de vida proclives al COCE (Descamps et al. 2016, Sharma et al.2016, Biswas et al.2019, Venkatesh et al. 2019).

En Estados Unidos se ha visto una tendencia a la baja, registrándose una tasa de 13,2 por 100.000 personas en 1973–1976 a una tasa de 10,2 por 100.000 personas en 2000–2003, con una tasa de mortalidad del 1,5% del total de muertes por cáncer en ese país. Actualmente, representa del 2 al 4% de todas las neoplasias malignas que se diagnostican en sus instituciones de salud (Miller et al. 2018).

En países latinoamericanos las tasas de incidencia más altas se han visto en el sur de Brasil, con 15.000 casos nuevos de cáncer al año en 2014. A Brasil se suman la alta incidencia de COCE en Argentina y Uruguay, con un 30% de prevalencia de la enfermedad, con predominio en sus capitales (Wunsch-Fiho et al. 2001). En Chile, las tasas de mortalidad por cáncer oral en el período 2002-2010 fluctúan entre 1,11 y 1,25 por cada 100.000 habitantes, siendo más afectados los hombres, con una incidencia 3,2 por cada 100.000 hombres y de 1,2 por cada 100.000 mujeres, condescendiendo con lo reportado a nivel mundial, con una sobrevivida a los 5 años de 56,9% y a 10 años de 46,3% (Bórquez et al. 2011). La mayor mortalidad respecto a carcinoma espinocelular por sitio anatómico se ha registrado en lengua en un 39%, seguido por piso de la boca (18%) y labio (9%) (Riera et al. 2016).

El diagnóstico de COCE es relativamente poco frecuente en pacientes menores de 50 años, incluso se define como una enfermedad de baja prevalencia bajo los 40 años (Sun et al. 2015). Según los autores de variadas investigaciones, se ha registrado un aumento de la incidencia de COCE que va del 1,3% al 18,2% en pacientes menores de 45 años. Otros artículos revelan un incremento en los últimos 40 años de 5 a 6 veces más en la prevalencia de

COCE en pacientes de edades entre 20 a 39 años en comparación con los pacientes mayores, en que la incidencia ha aumentado al doble (Garnaes et al. 2015, Miller et al. 2018). Las estadísticas indican una incidencia específica con tendencia al alza para el cáncer de lengua en varones menores de 40 años, en ligera predominancia por sobre las mujeres en proporción 1,5-2:1, develando un crecimiento mundial del diagnóstico de esta neoplasia en una edad temprana, dando la apariencia cada vez más probable de que estos pacientes forman un grupo homogéneo separado al paciente con COCE convencional (Túry et al. 2013, Miller et al. 2018, Weckx et al. 2019).

Como complemento, en algunos casos, se registra un aumento de la incidencia de COCE en conjunto al carcinoma escamocelular amigdalino en pacientes de 20 a 44 años, sin estar necesariamente relacionado a VPH y también asociado a inmunodeficiencias acompañando a otras neoplasias malignas previas, como leucemia o el ya mencionado carcinoma nasofaríngeo (Sun et al. 2015, Miller et al. 2018, Sharma et al. 2019, Gong et al. 2019).

- **Factores de riesgo:** En el tabaco se ha registrado un total de 72 componentes carcinogénicos, como nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aldehídos volátiles y aminas aromáticas, químicos que son absorbidos por la mucosa y se perpetúan por largo tiempo en la saliva, siendo vinculados a mutaciones génicas, alteraciones en el mecanismo de control del ciclo celular y apoptosis, además de un incremento de la angiogénesis (Weber et al. 2019). Cabe señalar que en países asiáticos y algunos americanos el tabaco es también masticado y mezclado con otras sustancias como la nuez de Areca, hojas de Betel, cal y especias, lo que incrementa su carcinogenicidad, incluso superando al consumo de tabaco por sí mismo (Papageorge, 2017).

Hay evidencia que respalda un efecto sinérgico entre los productos específicos del tabaco y la ingesta crónica de alcohol, aludiendo a que su consumo dual aumenta la probabilidad de desencadenar COCE. El alcohol

está asociado con la producción de especies reactivas de oxígeno y su metabolismo resultan en la producción de acetaldehído, que puede causar daño en el ADN. Además, el alcohol aumenta la permeabilidad de la mucosa oral y podría actuar como solvente para productos del tabaco, aumentando potencialmente su efecto cancerígeno. De hecho, a través de un metaanálisis, Bagnardi et al. (2015) confirma el mayor riesgo de desarrollo de cáncer oral y faríngeo para los bebedores crónicos en comparación a los no bebedores: los consumidores de alcohol tienen un riesgo relativo de desarrollar 5,13 veces mayor. El alcohol por sí mismo no provoca un mayor riesgo de padecer COCE (Feller et al. 2013, Weber et al. 2019).

En los pacientes con COCE es usual asociar el consumo de alcohol y exposición crónica al tabaco, el que se incrementa principalmente en edades más avanzadas. Para las investigaciones ha sido difícil asociar estos hábitos al aumento de cáncer oral en pacientes menores de 40 años, aludiendo a su menor edad, observándose una exposición menor o ausente al tabaco y alcohol. Sin embargo, no han sido suficientes ni conclusivos en la evaluación del papel de los factores de riesgo tradicionales y su efecto en el desarrollo de la enfermedad en este grupo de pacientes, basándose sólo en base a datos observacionales (Túry et al. 2013, Santos et al. 2016, Sharma et al. 2019, Gong et al. 2019).

Dentro de otros factores etiológicos asociados a COCE en pacientes menores de 40 años se registra el Virus de Papiloma Humano (VPH), en sus genotipos de alto riesgo (tipo 16 y 18 predominantemente) siendo más usualmente asociado a carcinoma orofaríngeo. Su asociación positiva determina un mejor comportamiento biológico de la neoplasia en comparación a una neoplasia VPH-negativo (Santos et al. 2016, Miller et al. 2018, Rodríguez et al. 2019). También se ha sugerido una etiología y patogénesis diferente en pacientes menores de 45 años asociada a una mayor predisposición genética, la cual se presume podría estar relacionada a un metabolismo carcinogénico

defectuoso y/o ADN dañado, relacionado probablemente a factores génicos alterados como en la señal EGFR (EGFR, Ras, Raf, Erb2), implicancias de los miembros de la familia p53, p16, Cyclin D (Annertz et al. 2012, Túry et al. 2013, Sun et al. 2015, Costa et al. 2018, Biswas et al. 2019, Venkatesh et al. 2019).

- **Clínica:** El COCE se caracteriza por ser más prevalente en pacientes hombres, adultos, de entre la 6ta y 8va década de vida en más de un 70% de los casos, que como ya se mencionó, tiene una alta correlación a la exposición crónica a factores de riesgo como el consumo de tabaco en diferentes formatos y el abuso de la ingesta de alcohol como coadyuvante, observándose una proporcionalidad directa entre el tiempo de exposición a los carcinógenos y una tasa de acumulación suficiente de alteraciones genéticas que promueven la carcinogénesis (Feller et al. 2012, Sharma et al. 2016, Costa et al. 2018, Miller et al. 2018, Paderno et al. 2018).

Las manifestaciones clínicas del COCE en sus etapas iniciales son indoloras y puede presentar ardor o dolor al avance. Usualmente son precedidos por lesiones premalignas clínicamente evidentes, circunscritas y delimitadas, de aspecto eritroplásico y leucoplásico, o la manifestación combinada de ambos. La presentación clínica usual es una úlcera con márgenes exofíticos, indurados, que no remite al cabo de 2 semanas, con manifestación más frecuente en lengua, piso de boca y trígono retromolar (Miller et al. 2018).

- **Estadificación:** Para la estadificación de las neoplasias malignas se ha usado la clasificación TNM (Tumor/Nódulos/Metástasis), la que se basa en la estimación de la extensión de la enfermedad, considerándose como el sistema pronóstico comúnmente aceptado para pacientes oncológicos. Este es aplicable, por una parte, para una estadificación basada en los aspectos clínicos (cTNM) que conjuga la información obtenida acerca de la extensión del cáncer antes del tratamiento definitivo y la estadificación al análisis

histopatológico (pTNM) posterior a la cirugía como tratamiento inicial o dentro de un programa de tratamiento posterior al diagnóstico (Edge et al. 2010, Amin et al. 2017).

El examen clínico es fundamental para estimar el TNM y está basado principalmente en la inspección y palpación del tumor primario, si es que es identificable, buscando dimensionar su volumen, pesquizando signos físicos de invasión a musculatura o nervios y fijación a estructuras profundas, como hueso. Además, se verifica el apropiado drenaje linfático y palpación positiva o negativa de nódulos linfáticos cervicales. Toda esta evaluación debe estar sujeta a la complementación de exámenes imagenológicos. (Amin et al. 2017, Tirelli et al. 2017, Moeckelmann et al. 2018).

La clasificación T permite categorizar al tumor primario según el tamaño y extensión a estructuras adyacentes, dependiendo de su comportamiento biológico y las diferencias establecidas en la manifestación clínica de la enfermedad. Se asocia un peor pronóstico a mayor dimensión del tumor primario. Además de la medición del grosor tumoral se ha incorporado la medición de la profundidad de invasión (DOI, por sus siglas en inglés) catalogándose como un parámetro predictivo óptimo para evaluar la extensión del tumor. Su principal ventaja respecto a la medición del grosor tumoral es diferenciar clínica e histopatológicamente la extensión de aquellos tumores que son exofíticos pero menos invasivos de aquellos ulcerados o de apariencia endofítica pero de extensión profunda, afectando directamente a la estadificación del TNM, ya que por cada 5 mm. de incremento en el DOI, el T aumenta en un nivel (Lydiatt et al. 2017, Bullock 2019).

La categoría N evalúa el estado de los grupos linfonodales regionales, considerando su número, ubicación y tamaño, además de su patrón de drenaje y compromiso metastásico positivo. Los tumores de cada sitio anatómico tienen un patrón predecible de propagación linfonodal regional, el cual está directamente relacionado con la extensión del tumor primario y su profundidad

de infiltración, evaluándose además, de forma singular tanto clínica como patológicamente, la extensión extranodal, es decir, la extensión del tumor metastásico, presente dentro de los confines del ganglio linfático, a través de su cápsula hacia el tejido conectivo periférico. La graduación de N es considerada como el factor predictor del riesgo de metástasis a distancia y de pronóstico más importante al momento de evaluar al paciente (Amin et al. 2017, Bullock 2019).

La categoría para metástasis, representado en M, busca definir si existe o no diseminación del proceso neoplásico a distancia (Amin et al. 2017, Lydiatt et al. 2017, Bullock. 2019). En base a esta información, se le asigna un estadio clínico inicial al paciente, donde por cada incremento de valor de T, N y/o M denota la extensión progresiva del cáncer. Una vez obtenida la estadificación TNM del paciente este se estratifica dentro de un marco predecible del curso de la enfermedad, que permite barajar las opciones terapéuticas y prever los resultados de estas alternativas de tratamiento, diferenciando a los pacientes entre enfermedades localizadas y menos infiltrantes (estadios I y II) versus aquellas en estadio III y IV, las que tienden a ser más avanzadas (Rivera 2015, Moeckelmann et al. 2018).

Los pacientes con tumores en estadios T4 muestran una mayor tasa de riesgo (hasta 13 veces mayor) que los pacientes con tumores T1. Así también, en pacientes con tumores en estadio IV se observa un valor de riesgo 8 veces mayor que los pacientes con tumores en estadio I (Monteiro et al. 2014, Oliveira et al. 2015, Tirelli et al. 2017).

- **Pronóstico:** El pronóstico de COCE sigue siendo pobre, con una tasa de supervivencia a 5 años que varía de un 24,5 a un 62% (Oliveira et al. 2015, Mizrachi et al. 2018, Weckx et al. 2019) y a pesar de las mejoras significativas en las modalidades de diagnóstico y tratamiento, la recaída tumoral sigue siendo uno de los principales problemas en el manejo de la enfermedad,

observándose que un 86% de todos los tumores recurren en los 2 primeros años (Weckx et al. 2019). Estas estadísticas dependen de varios factores entre los que se cuenta la estadificación de la neoplasia, el sitio del tumor primario, la diferenciación histológica y el tratamiento inicial, además de los márgenes postquirúrgicos del tumor y su grado de infiltración a estructuras adyacentes (Venkatesh et al. 2019). El pronóstico empeora aún más cuando el paciente sigue consumiendo tabaco y alcohol durante el período de tratamiento al cual se somete (Descamps et al. 2016). Según el estudio para la población chilena la sobrevida global para COCE distribuido por edades refleja que los menores de 45 años tuvieron una sobrevida a 5 años de un 45% con un promedio de edad de 3,9 años, de 45 a 60 una sobrevida del 50% con 5,7 años promedio y a los grupos mayores de 60 años fue de 38% con un tiempo promedio de 4,7 años. (De la Fuente et al. 2016, Santelices et al. 2016).

La literatura menciona a menudo correlaciones respecto al pronóstico entre grupos de pacientes de 60 o más años comparados a pacientes de edades menores, con resultados muy disímiles, particularmente en el grupo de pacientes de 35 a 45 años, debido a que aparentemente la enfermedad sigue cursos clínicos y comportamiento biológicamente diferentes, incluso con una incidencia distinta (Goldenberg et al. 2009). Esto se ha convertido en un escollo ampliamente comentado y discutido en prácticamente todos los artículos que se refieren al tema, debido a la discrepancia que existe sobre las diferencias pronósticas en este grupo comparado al paciente con COCE tradicional (Buloto et al. 2015, Sun et al. 2015, Sharma et al. 2016). Las causas que pueden determinar dichas diferencias se atribuyen a tumores aparentemente más agresivos, mayor incidencia de metástasis ganglionares y respuesta menos favorable al tratamiento en pacientes jóvenes, quienes generalmente tuvieron una respuesta deficiente al tratamiento inicial (Kuriakose et al. 1992, Friedlander et al. 1998, Verschuur et al. 1999, Chueh et al. 2008, Goldenberg et al. 2009), contrario a otros artículos cuyos investigadores mencionan que los pacientes menores de 45 años desarrollan tumores que en

su mayoría son bien o moderadamente diferenciados (Verschuur et al. 1999, Funk et al. 2002, Gilroy et al. 2005, Sun et al. 2015, Biswas et al. 2019) y están asociados a una alta tasa de curación, estimada en un 80% (Hilly et al. 2013).

La relativa rareza de estos tumores en pacientes menores de 45 años y la diversidad en los artículos sobre criterios de posible etiología y curso clínico hacen problemática su comparación, determinado a tamaños de muestra pequeños y períodos de seguimiento variables, lo que dificulta la uniformidad en los estudios. Tampoco se ha objetivado respecto que tan a menudo se puede asociar la etiología convencional y a los factores de riesgo tradicionales del COCE en este grupo particular de pacientes, nuevamente debido a carecer de una duración prolongada de exposición a estos, sugiriendo la necesidad de continuidad en la pesquisa de otros factores de riesgo asociados (Verschuur et al. 1999, Goldenberg et al. 2009, Sun et al. 2015, Biswas et al. 2019) por lo que la respuesta sobre si la edad tiene un significativo impacto o no en los resultados de pronóstico, sobrevida y resultados de tratamiento aparentemente sigue sin respuesta exacta y categórica, no existiendo consenso ni claridad al respecto (Acharya et al. 2012). Así mismo, para efectos de investigación y manejo del paciente con COCE, la determinación de la edad de corte para encasillar a un paciente como joven y mayor en los grupos de estudio no ha logrado ser objetivada, limitándose solamente a una edad definida arbitrariamente a 40 años (Verschuur et al. 1999, Gilroy et al. 2004, Papageorge 2007, Annertz et al. 2012, Benevenuto et al. 2012, Udeabor et al. 2012, Kourelis et al. 2013, Sun et al. 2015, Miller et al. 2018), con variaciones a 30 años (Sharma et al. 2019) o a 45 años (Benevenuto et al. 2012, Santos et al. 2016, De Morais et al. 2017, Padermo et al. 2018).

Según lo expuesto anteriormente, nos parece relevante revisar la literatura actualmente disponible respecto al pronóstico de pacientes jóvenes y mayores diagnosticados con COCE, así como también discutir otros aspectos relaciones como la edad de corte entre ambos grupos y la presencia de factores de riesgo en ambos grupos.

III. OBJETIVOS:

a. Pregunta de investigación.

- ¿Existen diferencias en el pronóstico de pacientes jóvenes y pacientes mayores diagnosticados con COCE?

b. Objetivo General.

Realizar una revisión tipo Scoping narrativo de la literatura sobre el pronóstico de pacientes jóvenes y pacientes mayores diagnosticados con COCE.

c. Objetivos Específicos.

- Describir el consumo de tabaco y alcohol en pacientes jóvenes y adultos diagnosticados con COCE.
- Describir el estadio tumoral (TNM) en pacientes jóvenes y adultos diagnosticados con COCE.
- Describir la tasa de supervivencia global a 5 años en pacientes jóvenes y adultos diagnosticados con COCE.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS:

- **Diseño del Estudio:** Se realizó una revisión sistemática exploratoria (Scoping Review) sobre el pronóstico de pacientes jóvenes y mayores diagnosticados con COCE basada en los criterios propuestos por la guía PRISMA-ScR, con el propósito de describir el conocimiento actual sobre el tema, con centro en investigaciones y artículos publicados en revistas científicas electrónicas o publicados en papel disponibles electrónicamente en el período de tiempo comprendido entre los años 1990 a 2019.

- **Criterios de Inclusión:**
 - Artículos originales, tanto publicados como aquellos aceptados pero no publicados, cuyo tema se refiera a la diferenciación del paciente considerado joven comparado con pacientes mayores convencionales diagnosticados con COCE, desde el punto de vista del pronóstico y sobrevida.
 - Documentados en el periodo de enero de 1990 a agosto de 2019.
 - En idioma inglés.
 - Deben señalar datos comparativos de la sobrevida global a 5 años de la enfermedad para ambos grupos de estudio.
 - Si estuviese disponible, se incluye la información respecto a las tasas de estadios TNM de cada grupo estudiado y de las tasas de exposición positiva o negativa a factores de riesgo tradicionales, a considerar consumo de tabaco y alcohol, para los grupos de estudio y control.

- **Criterios de Exclusión:**
 - Artículos repetidos entre bases bibliográficas.
 - Resúmenes sin disponibilidad de texto completo (Full-text), publicaciones a texto completo no disponibles en formato electrónico, revisiones bibliográficas,

casos clínicos, publicaciones no científicas como: cartas al editor, noticias, indicadores, reseñas bibliográficas, memorias o resúmenes de congresos, carteles, guías, trípticos, capítulos de libros.

- **Fuentes de información seleccionadas para la búsqueda:** Para identificar artículos potencialmente relevantes para el estudio se revisaron 4 bases bibliográficas: PubMed/MEDLINE, SciVerse Scopus, ISI Web of Science y ScienceDirect, realizada por el autor de este trabajo, quien buscó, leyó y seleccionó los artículos en base a los parámetros establecidos.
- **Estrategia de búsqueda:** Los resultados de la búsqueda responden a artículos que contengan en su título o resumen, uno o más de los siguientes términos: "oral squamous cell carcinoma"; "young patients"; "young adults"; "prognosis"; "survival"; "rates". Estos términos fueron revisados y considerados relevantes a partir de su selección en base MeSH, respecto a su atinencia al tema, especificidad y posibilidad de búsqueda, considerándose como relevantes tanto individualmente como su combinación.

Los algoritmos de búsqueda fueron numerados e ingresados a los buscadores generales de temas de cada base de datos con el filtro de "TODOS LOS CAMPOS" disponible en cada sitio o su equivalente a criterio del autor. Las combinaciones de palabras claves corresponden a las sintaxis de búsqueda citadas en la Tabla I.

Tabla I. Evaluación, registro y tabulación de los datos.

Estrategia de búsqueda estructurada ingresada a base de datos	
#1	"oral squamous cell carcinoma" AND "young patients" AND "prognosis" AND "rates"
#2	"oral squamous cell carcinoma" AND "young patients" OR "young adults" AND "prognosis"
#3	"oral squamous cell carcinoma" AND "young patients" AND "young adults" AND "survival" AND "rates"

#4	"oral squamous cell carcinoma" AND "young patients" OR "young adults" AND "prognosis" OR "survival"
----	--

Una vez obtenido el primer listado de documentos, estos fueron clasificados y catalogados como pertinentes o no de acuerdo a su correspondencia y coherencia con el objetivo de la investigación, en base a una matriz bibliométrica individualizada diseñada para este estudio por cada base de datos y luego como conjunto de datos, donde se ordenaron alfabéticamente, en la que constan los apartados de interés, facilitando su búsqueda y atingencia, ordenados en una matriz documental, instrumento también diseñado para este trabajo.

La selección de los artículos quedó registrada en la matriz bibliométrica general, donde fueron aplicados los filtros de selección para los artículos, detallados a continuación:

- **“KEYWORDS”**: Correspondiente a la selección de artículos en cuyo título aparecen una o más palabras claves que se relacionan directamente al objetivo de este trabajo y es el filtro en que se eliminan aquellos artículos que aluden a la evaluación de pronósticos no atingentes a este trabajo, como también evaluación de otros grupos de pacientes y órganos y sitios anatómicos distintos de la cavidad oral.
- **“REPETIDOS”**: Corresponde a la eliminación de los artículos que hayan aparecido dos o más veces dentro de cada proceso de selección, eligiendo aquella cita que contenga mayor cantidad de información bibliográfica para completar la matriz documental individual. Este filtro aplica para la selección completa de cada base bibliográfica y no por algoritmo de búsqueda.
- **“RESUMEN”**: Corresponde a la selección de artículos en base a la lectura de su resumen y grado de atingencia bajo el criterio del investigador y autor de este trabajo y que satisfacen los criterios de inclusión y exclusión. En el caso

que hubiese duda sobre su pertinencia al estudio, se procedió a leer el texto completo para su diferenciación y contextualización, así como también la disponibilidad de información suficiente para su descarga electrónica o disponibilidad de dicho documento en formato completo. Aplicable solo a la matriz bibliométrica general y no a las individuales.

Finalmente, en una matriz documental general, diseñada para este estudio, y una vez leído el texto completo de cada artículo incluido en la síntesis cualitativa, se registró la información pertinente para cada uno, y que corresponde con cada ítem propuesto, resumiendo las variables de interés (Anexo 1).

V. RESULTADOS.

- **Sobre la Búsqueda y Selección de los Artículos:** En relación a la búsqueda de artículos en las bases consultadas, se tabularon los datos obtenidos en las Tablas II, III, IV y V, las que muestran las matrices bibliométricas, con las respectivas estrategias de búsqueda en base a las palabras clave y la aplicación de los primeros filtros.

Tabla II. Matriz bibliométrica individual para base electrónica PubMed.

Base electrónica	Ecuación de búsqueda	N° de artículos	N° de artículos 1er filtro "KEYWORDS"	N° de artículos 2o filtro
PubMed	#1	2	2	
	#2	687	26	
	#3	8	4	
	#4	135	37	
	TOTAL	832	69	

Tabla III: Matriz bibliométrica individual para base electrónica Science Direct.

Base electrónica	Ecuación de búsqueda	N° de artículos	N° de artículos 1er filtro "KEYWORDS"	N° de artículos 2o filtro
Science Direct	#1	45	18	
	#2	127	29	
	#3	163	31	
	#4	167	39	
	TOTAL	502	117	

Tabla IV. Matriz bibliométrica individual para base electrónica Scopus.

Base electrónica	Ecuación de búsqueda	N° de artículos	N° de artículos 1er filtro "KEYWORDS"	N° de artículos 2o filtro "REPETIDOS"
Scopus	#1	4	3	
	#2	148	24	
	#3	11	7	
	#4	251	31	
TOTAL		414	65	

Tabla V. Matriz bibliométrica individual para base electrónica Web of Science.

Base electrónica	Ecuación de búsqueda	N° de artículos	N° de artículos 1er filtro "KEYWORDS"	N° de artículos 2o filtro "REPETIDOS"
Web of Science	#1	37	28	
	#2	18	18	
	#3	18	18	
	#4	18	18	
TOTAL		91	82	

Por otra parte, la Tabla VI muestra el resumen de las matrices bibliométricas individuales y se aplica el tercer filtro.

Tabla VI. Matriz bibliométrica general.

Base electrónica	N° de artículos	N° de artículos 1er filtro "KEYWORDS"	N° de artículos 2do filtro "REPETIDOS"	N° de artículos 3er filtro "RESUMEN"
PubMed	832	69	54	29
Science Direct	502	117	43	24
Scopus	414	65	41	27
Web of Science	91	82	31	33
TOTAL	1839	333	169	113

A continuación, en la Tabla VII, se especifican las razones de la eliminación de diversos artículos, las cuales están basadas en los criterios de elegibilidad y

pertinencia para esta revisión. Por otra parte, el Flujograma N°1 resume el proceso y resultados de la búsqueda y selección de artículos.

Tabla VII. Razones de eliminación de artículos (n=82)	
<i>Resúmenes sin texto completo o que correspondían a resúmenes de congresos o cursos</i>	15
<i>Artículos que no evidenciaban datos de pronósticos de paciente joven con diagnóstico de COCE, sino la etiología y factores condicionantes del pronóstico</i>	24
<i>Artículos donde, si bien apuntaban a abordar el pronóstico de pacientes jóvenes con COCE, no aparecen explícitamente los datos relacionados a pronósticos</i>	9
<i>Casos clínicos</i>	8
<i>Artículos referidos a tratamiento o pronóstico de cáncer en otras zonas anatómicas no específicas de la boca</i>	13
<i>Artículos fuera del rango de tiempo establecido</i>	2
<i>Artículos que no se ajustan a la población objetivo</i>	5
<i>Revisiones bibliográficas</i>	6

Flujograma N°1: Proceso y resultados de la búsqueda y selección de artículos.

<p>Artículos identificados durante la búsqueda en bases de datos (n=1839)</p>

Tabla VIII. Matriz de Resumen General con detalle por autor, año, edad de corte, tamaño muestral y consumo de alcohol y tabaco.

Autor	Año	Edad de corte (años)	Muestra		Consumo de tabaco (%)				valor p	Consumo de alcohol (%)				valor p
			n pacientes jóvenes	n pacientes mayores	Pacientes jóvenes		Pacientes mayores			Pacientes jóvenes		Pacientes mayores		
					SI	NO	SI	NO		SI	NO	SI	NO	
<i>Hyam et al.</i>	2003	40	15	114	53	47	68	26	—	40	53	56	36	—
<i>Veness et al.</i>	2003	40	22	142	40,9	36,4	50,7	31,7	—	59,1	40,9	61,3	38,7	—
<i>Garavello et al.</i>	2007	40	46	92	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Ho et al.</i>	2008	45	28	56	85,7	14,3	85,7	14,3	1	78,6	21,4	71,4	28,6	0,483
<i>Kaminagakura et al.</i>	2009	40	125	250	72,8	72,8	78	14,4	0,04	66,4	30,4	61,6	30,4	0,75
<i>Goldenberg et al.</i>	2009	40	939	18742	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Park et al.</i>	2010	45	23	62	21,7	—	43,5	—	0,084	26,1	—	40,3	—	0,036
<i>Yip et al.</i>	2010	40	17	106	46	44	37	49	0,732	26	38	31	54	0,039
<i>Udeabor et al.</i>	2012	40	38	939	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Chang et al.</i>	2013	45	608	1731	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Komolmalai et al.</i>	2015	40	36	838	50	25	62,88	13,96	<0,05	50	25	52,38	23,15	<0,05
<i>Blanchard et al.</i>	2016	40	50	50	54	46	92	8	<0,0001	16	84	74	26	<0,0001
<i>Frare et al.</i>	2016	40	14	14	71,43	21,43	57,14	21,43	0,543	50	35,71	42,87	35,71	0,871
<i>Cariati et al.</i>	2017	45	33	100	48,4	—	69	—	< 0,01	25	—	4,35	—	p< 0,01
<i>Oliver et al.</i>	2018	40	2266	20 664	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Xu et al.</i>	2018	40	134	2608	42,3	72,3	57,7	56,9	0,001	35	65	32,4	67,6	0,001

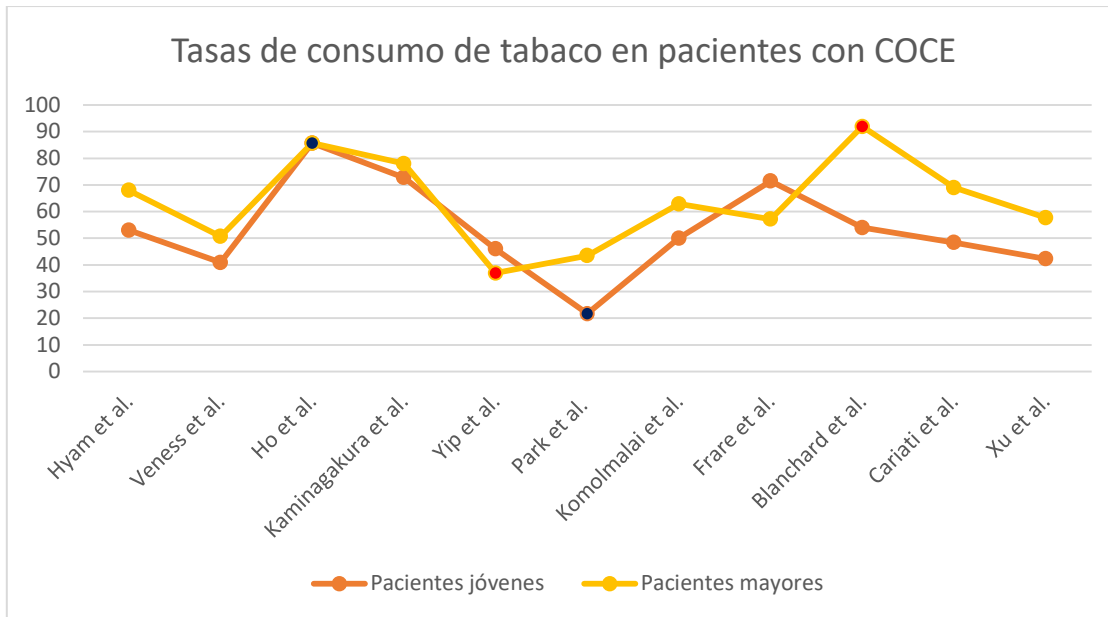


Gráfico 1. Distribución porcentual de las tasas reportadas de consumo de tabaco en pacientes jóvenes y mayores con COCE.

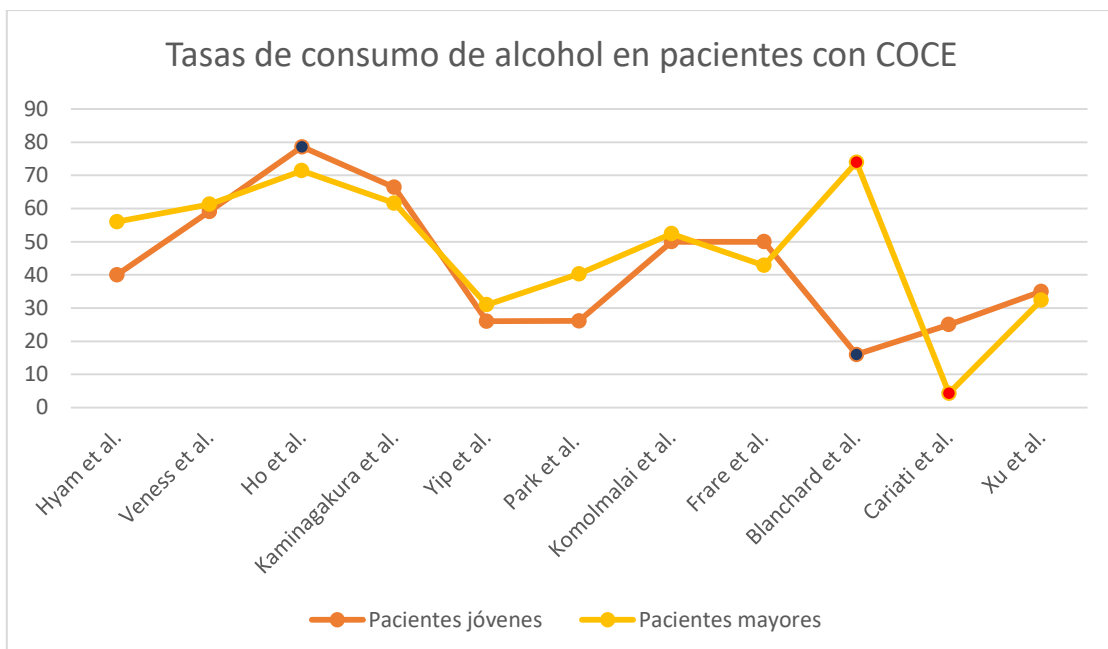


Gráfico 2. Distribución porcentual de las tasas reportadas de consumo de alcohol en pacientes jóvenes y mayores con COCE.

Tabla IX. Matriz de Resumen General con detalle por autor, año, edad de corte, tamaño muestral y estadio TNM.

Autor	Año	Edad de corte (años)	Muestra		TNM (%)				Valor p
			n pacientes jóvenes	n pacientes mayores	Pacientes jóvenes		Pacientes mayores		
					I-II	III-IV	I-II	III-IV	
<i>Hyam et al.</i>	2003	40	15	114	67	33	56	44	—
<i>Veness et al.</i>	2003	40	22	142	63,6	36,3	64	35,9	—
<i>Garavello et al.</i>	2007	40	46	92	74	26	74	26	—
<i>Ho et al.</i>	2008	45	28	56	46,4	53,6	46,4	53,6	—
<i>Kaminagakura et al.</i>	2009	40	125	250	31,2	68,8	33,2	62,8	0,77
<i>Goldenberg et al.</i>	2009	40	939	18742	—	—	—	—	—
<i>Park et al.</i>	2010	45	23	62	60,8	39,2	59,7	40,3	—
<i>Yip et al.</i>	2010	40	17	106	—	—	—	—	—
<i>Udeabor et al.</i>	2012	40	38	939	—	—	—	—	—
<i>Chang et al.</i>	2013	45	608	1731	—	—	—	—	—
<i>Komolmalai et al.</i>	2015	40	36	838	38,9	38,9	30,1	69,9	0,409
<i>Blanchard et al.</i>	2016	40	50	50	58	42	58	42	0,82
<i>Frare et al.</i>	2016	40	14	14	64,28	35,71	64,28	35,72	0,924
<i>Cariati et al.</i>	2017	45	33	100	84,7	6,06	64	36	< 0,01
<i>Oliver et al.</i>	2018	40	2266	20 664	72,4	19,9	69,7	30,4	0,97
<i>Xu et al.</i>	2018	40	134	2608	—	—	—	—	—

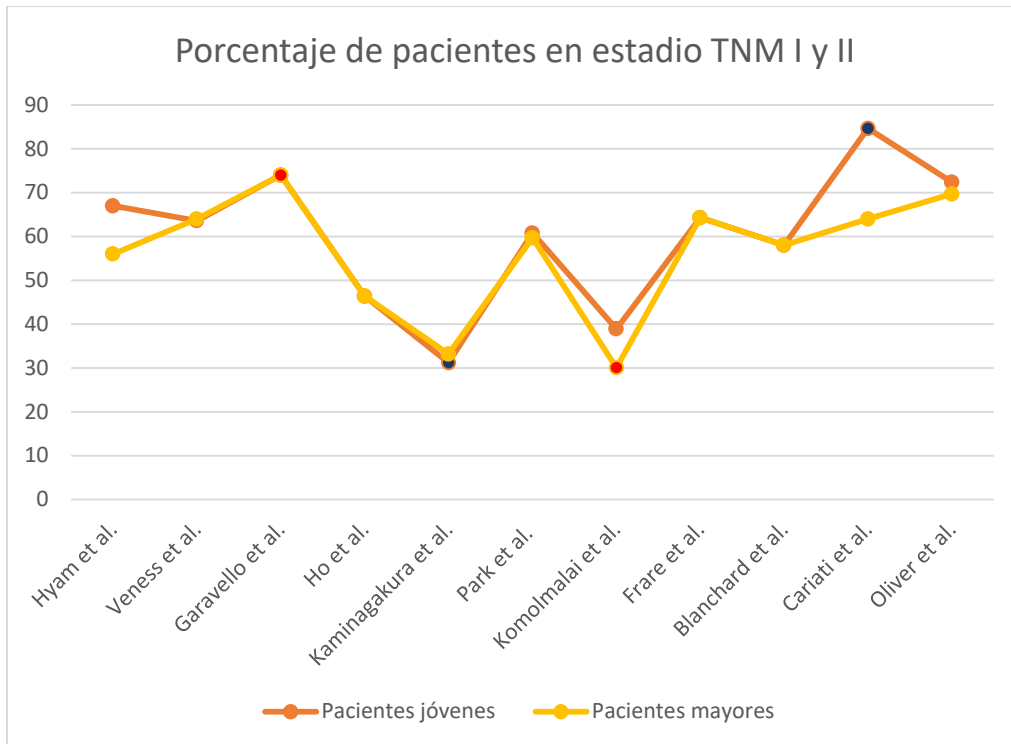


Gráfico 3. Distribución porcentual de pacientes jóvenes y mayores con COCE según su estadio TNM I y II.

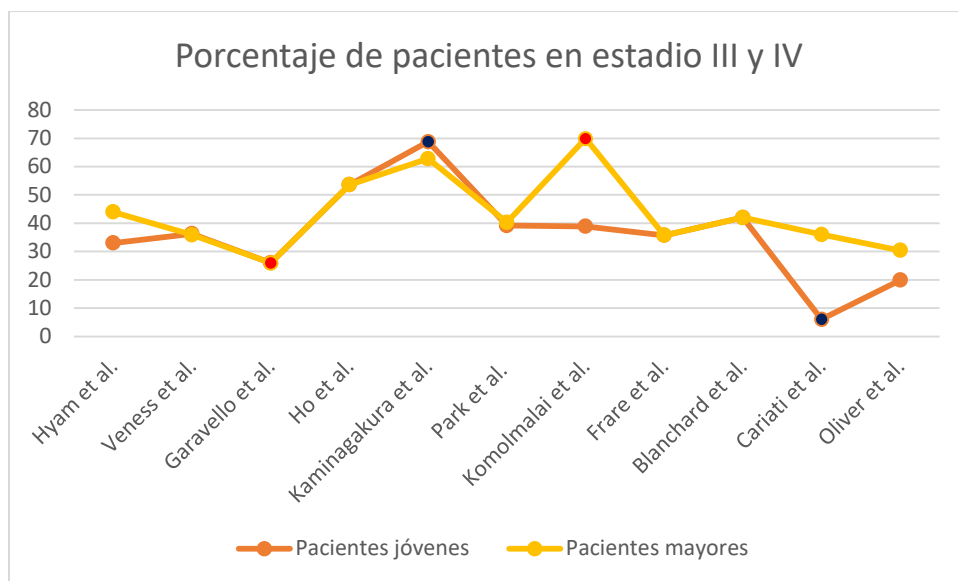


Gráfico 4. Distribución porcentual de pacientes jóvenes y mayores con COCE según su estadio TNM III y IV.

Tabla X. Matriz de Resumen General con detalle por autor, año, edad de corte, tamaño muestral y sobrevida global a 5 años.

Autor	Año	Edad de corte (años)	Muestra		% Sobrevida general (a 5 años)		valor p
			n pacientes jóvenes	n pacientes mayores	Pacientes jóvenes	Pacientes mayores	
<i>Veness et al.</i>	2003	40	22	142	65	67	0,74
<i>Hyam et al.</i>	2003	40	15	114	90	63	0,35
<i>Garavello et al.</i>	2007	40	46	92	25	53	0,002
<i>Ho et al.</i>	2008	45	28	56	78,2	44,1	0,024
<i>Goldenberg et al.</i>	2009	40	939	18742	80,6	63,4	< 0,0001
<i>Kaminagakura et al.</i>	2009	40	125	250	30	35	0,86
<i>Yip et al.</i>	2010	40	17	106	83	70	0,012
<i>Park et al.</i>	2010	45	23	62	58,3	46,3	0,025
<i>Udeabor et al.</i>	2012	40	38	939	66,2	57,6	0,1209
<i>Chang et al.</i>	2013	45	608	1731	60,1	56,7	0,001
<i>Komolmalai et al.</i>	2015	40	36	838	56,2	27,4	< 0,01
<i>Frare et al.</i>	2016	40	14	14	64	78	0,376
<i>Blanchard et al.</i>	2016	40	50	50	81	75	0,08
<i>Cariati et al.</i>	2017	45	33	100	48,4	62	0,17
<i>Farquhar et al.</i>	2018	45	56	56	86	84	<0,05
<i>Xu et al.</i>	2018	40	134	2608	77,2	69,7	0,101

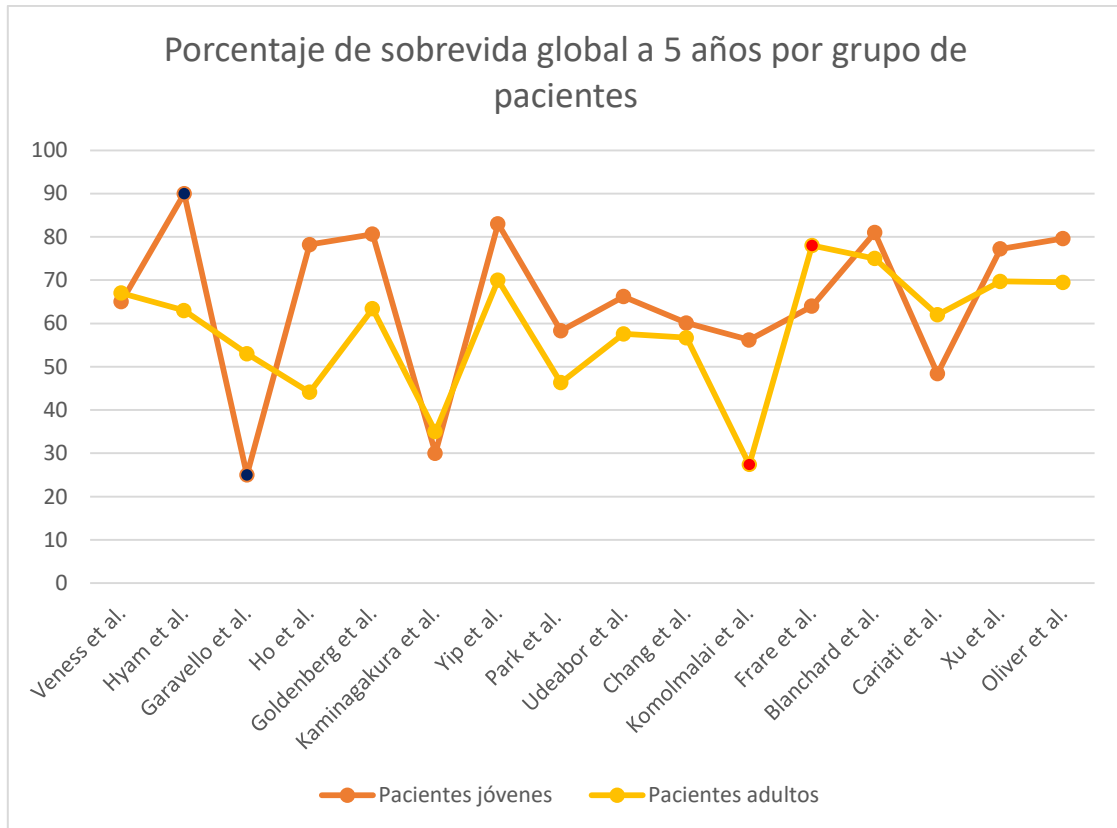


Gráfico 5. Distribución porcentual de las tasas reportadas de sobrevida a 5 años para pacientes jóvenes y mayores con COCE.

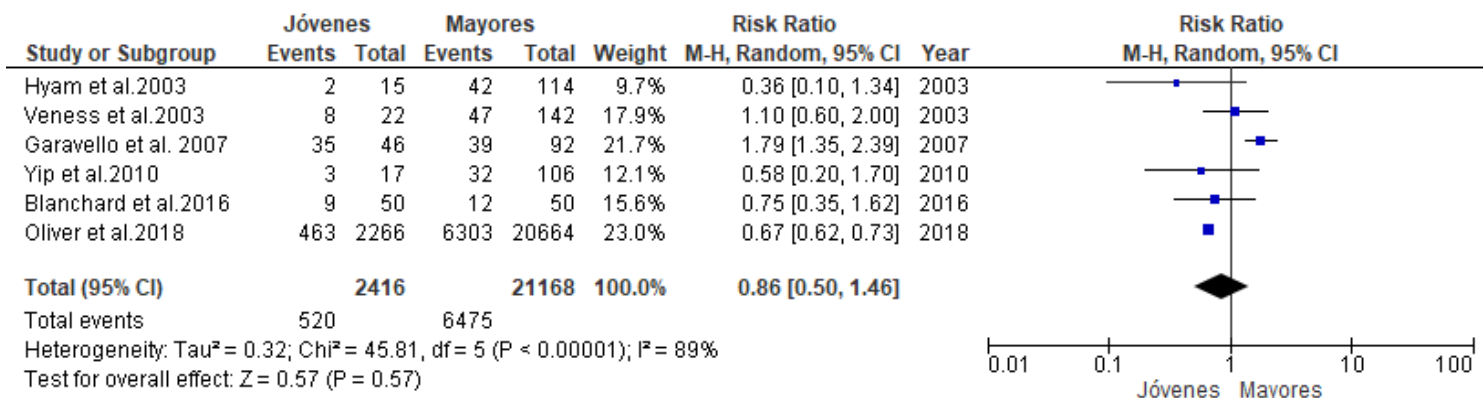


Gráfico 6. Artículos que reportan sobrevida a 5 años en pacientes jóvenes y mayores con COCE (Forest plot)

- **Sobre el Consumo de Alcohol y Tabaco, el Estadio TNM y la Sobrevida Global a 5 años en Pacientes Jóvenes y Mayores:**

Según la Tabla VIII y Gráficos 1 y 2 se observa que en 11 estudios se informan los porcentajes de pacientes consumidores de tabaco y/o alcohol. Siete artículos reportan porcentajes superiores de pacientes jóvenes que consumen tabaco por sobre aquellos que no tienen el hábito. Estos porcentajes oscilan entre un 21,7% (Park et al. 2010) y un 85,7% (Ho et al. 2008). La frecuencia de consumo de alcohol para ese mismo grupo varía entre un 16% (Blanchard et al. 2016) y un 78,6% (Ho et al. 2008). En pacientes mayores los porcentajes de tabaquismo fluctúan entre un 37% (Yip et al. 2010) y un 92% (Blanchard et al. 2016), mientras que el consumo de alcohol varía entre 4,35% (Cariati et al. 2017) y el 74% (Blanchard et al.2016).

Del total de estudios incluidos, 11 artículos reportan los porcentajes de estadios TNM de sus muestras estudio y control. En pacientes jóvenes, los

estadios I y II varían entre un 31,2% (Kaminagakura et al. 2009) y un 84,7% (Cariati et al.2017), mientras que en pacientes mayores este se presentó entre 30,1% (Kololmalai et al. 2015) y un 74% (Garavello et al. 2007). Respecto a los estadios III y IV, estos se encuentran en el rango del 6,06% (Cariati et al. 2017) y el 68,8% (Kaminagakura et al. 2009) en el grupo de pacientes jóvenes y entre el 26% (Garavello et al. 2007) y 69,9% en el grupo de pacientes mayores (Kololmalai et al. 2015) (Tabla IX y gráficos 3 y 4).

Once estudios reportan mejor sobrevida global a 5 años en pacientes jóvenes, mientras que sólo 5 reportan mejor sobrevida en el grupo de pacientes mayores. En el grupo de pacientes jóvenes esta varía entre un 25% (Garavello et al. 2007) y un 90% (Hyam et al. 2003), mientras que en el grupo de pacientes mayores esta fluctúa entre un 27,4% (Komolmalai et al. 2015) y un 78% (Frare et al. 2016) (Tabla X y gráfico 5). De los estudios comparables entre sí se puede observar que existe una tendencia a una mejor sobrevida a 5 años que favorece al grupo de pacientes jóvenes (gráfico 6).

VI. DISCUSIÓN.

El COCE es una neoplasia maligna más frecuente en boca, siendo más prevalente en pacientes hombres sobre los 60 años y se asocia al consumo crónico de tabaco, cuyo sinergismo con el alcohol potencia su efecto carcinogénico. En los países que se encuentran en vías de desarrollo ha sido usual encontrar cifras que sitúan al consumo de tabaco y alcohol en un progresivo aumento, constituyéndose como un problema de salud pública desde la adolescencia de los consumidores, instalándose como un hábito constante, y que crea dependencia, hacia la adultez del individuo (González et al. 2002). En este contexto, la literatura no es concreta al referirse a la influencia de los factores de riesgo tradicionales en la sobrevida del paciente joven. La totalidad de estudios concuerdan en que las tasas de sobrevida tienden a ser más favorables en los pacientes sin antecedentes de exposición a factores de riesgo en comparación con aquellos que consumen tabaco y alcohol de forma crónica, independiente de la edad, lo cual se correlaciona con los hallazgos de los estudios citados anteriormente. Otros autores desestiman la influencia de ambas sustancias en la sobrevida del paciente en el caso que la enfermedad se encuentre en etapas clínicas más tempranas (Veness et al. 2003, Kaminagakura et al. en 2009, Frare et al. 2016) y basado en reportes que atribuyen una mayor prevalencia de COCE y tasas variables de sobrevida en mujeres menores de 45 años, no consumidoras de tabaco ni de alcohol (Park et al. 2010, Farquhar et al. 2018).

De manera general, todos los artículos se refieren en diferente medida a las implicancias que potencialmente tienen otros factores de riesgo distintos del consumo de tabaco y alcohol en el proceso carcinogénico en pacientes jóvenes, considerando otras etiologías como infección por VPH de alto riesgo o inestabilidad genética (Hyam et al. 2003, Garavello et al. 2007, Ho et al. 2008, Yip et al. 2010, Udeabor et al. 2012, Blanchard et al. 2016, Frare et al. 2016). En relación a esto último, Santos-Silva y colaboradores (2011) dan indicios de diferencias genéticas entre ambos grupos en estudio, reportando un aumento en

la incidencia de ploidías anómalas en el ADN que provocan diferencias genéticas subyacentes entre los pacientes jóvenes con COCE, las cuales incrementan la inestabilidad genómica, hallándose una mayor presencia de aneuploidías (86,5% de los casos) y tetraploidías (24,3%), lo cual se correlaciona a un peor pronóstico del paciente oncológico joven comparado a los pacientes mayores, cuyas tasas de aneuploidía y tetraploidía son de 64,3% y 7,2%, respectivamente).

En razón de la edad de inicio precoz del hábito de tabaquismo o de alcohol en los pacientes jóvenes, estos tienen un menor tiempo de exposición al consumo crónico de ambas sustancias comparado a un paciente mayor. Xu et al. (2018) coincide con esta afirmación, reportando que a pesar de que se relaciona directamente el consumo de tabaco y la etiología de la enfermedad, al menos en pacientes jóvenes no ha sido informado el grado de exposición de este grupo etario al tabaco, ni tampoco se han entregado antecedentes efectivos de la correspondencia entre el inicio del consumo de tabaco y el desarrollo de la enfermedad y su influencia en la sobrevida específica. Estas hipótesis necesitan más investigación para verificar si es relevante el tiempo efectivo de exposición a estos carcinógenos en los jóvenes y definitivamente observar cómo influyen, en conjunto o separados del tabaco y alcohol, efectivamente en el proceso neoplásico (Hyam et al. 2003, Garavello et al. 2007, Ho et al. 2008, Yip et al. 2010, Udeabor et al. 2012, Blanchard et al. 2016, Frare et al. 2016).

Sobre la estadificación y su correlación con la sobrevida global del paciente, los autores dan suma importancia a la influencia de la estadificación TNM, la cual podría convertirse potencialmente en el predictor clínico de pronóstico y de sobrevida más importante para la evaluación del paciente oncológico joven, aludiendo a que la diferencia de sobrevida y pronóstico que se da comparativamente entre ambos grupos está determinada por el TNM (Hyam et al. 2003, Park et al. 2010, Blanchard et al. 2016).

En 8 artículos se reporta una alta prevalencia de tumores en estadio TNM I o II en pacientes jóvenes, sugiriendo que aparentemente los tumores malignos más pequeños son más comunes en este grupo. Sin embargo, los autores refieren que los pacientes jóvenes desarrollan un mayor compromiso linfonodal en comparación a pacientes mayores de 45 años, o metástasis ganglionares en más de un 30% de los casos. En este aspecto, la literatura no es concluyente, siendo una característica no menor que condicionaría el pronóstico del paciente, provocando que la sobrevida empeore hasta en un 20% cuando hay metástasis local y una mayor recurrencia regional, lo que también estaría determinado principalmente por un tratamiento poco radical (Veness et al. 2003, Frare et al. 2016), Cariati et al. 2017).

Los estudios de Ho (2008) y Kaminagakura (2009) reportan una mayor proporción de pacientes jóvenes con tumores en estadio TNM III y IV versus estadios I y II. Los autores lo atribuyen a la realidad socioeconómica de la población en estudio, asociado a un bajo estrato socioeconómico y las dificultades de estos grupos de pacientes para acceder a los sistemas de salud, condicionado a países en vías de desarrollo o pobres, lo cual provocaría diagnósticos tardíos, cuestión que también se observa en pacientes mayores. Esto podría, hipotéticamente, sumarse al ya mencionado comportamiento distinto del COCE en el grupo de pacientes jóvenes.

En razón de la sobrevida global a 5 años, en 11 artículos se hace referencia a una mejor sobrevida al paciente joven con COCE. Las razones son variadas. Por una parte, un grupo de autores consideran que el paciente joven suele tener una mejor adhesión al tratamiento, mayor conciencia de su salud pese a su corta edad junto a conductas de autocuidado y por otra parte, toleran de mejor forma el tratamiento riguroso el que está asociado a un mejor acceso a los servicios de salud. Sólo se empeoraría cuando existen dificultades técnicas para realizar una resección quirúrgica efectiva del tumor producto de su extensión. Comparativamente el paciente joven tiene una mejor sobrevida al paciente mayor

debido principalmente a que estos últimos tienden a un estado de salud que va en progresivo detrimento y paulatinamente padecen de comorbilidades asociadas conforme pasan los años, además de un mayor consumo de alcohol y tabaco asociados. (Ho et al. 2008, Yip et al. 2010, Kololmalai et al. en 2015, Blanchard et al. 2016, Xu et al. 2018)

Por otra parte, 6 de los artículos reportan que a pesar de haber encontrado una mayor tasa de sobrevida global para el grupo de pacientes jóvenes, los hallazgos no son significativos, mencionando que no existe un pronóstico diferente cuando se le compara con pacientes mayores. Estos autores sugieren que las pautas de tratamiento diseñadas para el grupo de pacientes con COCE tradicional deben usarse sin distinción en la población adulta joven, ante la cautela o duda de realizar tratamientos más conservadores en estos en virtud de su edad. Por lo tanto, la aplicación de un tratamiento radical en el grupo de pacientes jóvenes daría como resultado una mejora en la sobrevida global y específica de la enfermedad (Hyam et al. 2003, Ho et al. 2008, Park et al. 2010, Udeabor et al. 2012, Blanchard et al. 2016, Xu et al. 2018). Por el contrario, ha sido reportado en 5 artículos una peor sobrevida global para el grupo de pacientes jóvenes. Esto fundamentado en la falta de comprensión de la enfermedad en el contexto de pacientes no convencionales o que no obedecen a la epidemiología tradicional del COCE. Esta observación es común en los autores de estos artículos, quienes aluden a que el grupo de pacientes jóvenes debuta con tumores de pequeñas dimensiones pero, como se mencionó anteriormente, existe un mayor compromiso locoregional y metástasis a distancia. También destacan que los sujetos menores de 40 años tuvieron una mayor frecuencia de recurrencias debido a los tratamientos realizados, que a veces suelen ser insuficientes o subtratados y, por ende, la suma de todos estos factores provoca que la sobrevida empeore (Garavello et al. 2007, Chang et al. 2013, Frare et al. 2016, Cariati et al. 2017).

En general, los artículos consultados refieren diferentes problemas y limitantes que hacen de la investigación de pacientes jóvenes con COCE algo dificultosa. Como se mencionó anteriormente en los apartados introductorios de

esta revisión, la literatura es bastante heterogénea y poco clara respecto a la definición de una edad de corte para hacer la separación entre ambos grupos etarios, considerándose una limitante en el desarrollo de los estudios, y se debe más que nada a una escasa estandarización, lo que ha llevado a resultados inconsistentes en la literatura (Oliver et al. 2018). Dentro de la literatura consultada, 5 artículos consideran 45 años como la edad de corte que diferencia los grupos en estudio. Ho et al. en 2007 y Park et al. (2010) justifican su determinación ya que la prevalencia de COCE en pacientes menores de 45 años es de 27% a 30%, y al ser comparados con la prevalencia de la enfermedad a 40 años, donde la prevalencia es de 4% a 6%, es evidentemente mayor, hallazgo también concordante con el artículo de Chang et al. (2013) considera los 45 años en base a la contextualización de su población de nacionalidad taiwanesa de estudio, donde el COCE se da predominantemente entre los pacientes hombres y mujeres en edades de 45 a 65 años, basado en estudios previos de Chen et al. (2002) y Yang et al. (2005). Sin embargo, parece ser que la edad de 40 años es una edad de corte adecuada y de común entendimiento para la literatura consultada, ya que 12 artículos incluidos consideran esta edad como adecuada para limitar ambos grupos etarios.

En 14 artículos el tamaño muestral de los grupos de estudios es menor en número en comparación a los pacientes mayores, lo cual tiene bastante sentido al correlacionar la epidemiología de ambos grupos respecto a la enfermedad. Los autores sugieren que los resultados de las investigaciones en este tema están fuertemente determinados por el tamaño muestral del grupo de estudio, señalando que es usual que las investigaciones que analizan a poblaciones de más de 500 pacientes se observen mejores tasas de sobrevida en jóvenes que mayores, no así en los grupos que evalúan grupos más pequeños o muestras más escuetas de menos de 200 individuos, que eventualmente podrían estar asociados a sesgos de selección y errores de muestreo (Hyam et al. 2003, Goldeberg et al. 2009, Blanchard et al. 2016, Cariati et al. 2017, Oliver et al. 2018).

VII. CONCLUSIÓN:

- La mayor parte de la literatura reporta mayores porcentajes de pacientes jóvenes en estadio TNM I o II (7 de 10 estudios), mientras que en el grupo de pacientes mayores los porcentajes más altos están en estadios III y IV.
- No es posible afirmar que la etiología del COCE en el grupo de pacientes jóvenes esté relacionado a factores de riesgo convencionales como tabaco y alcohol.
- La literatura reporta el consumo de tabaco y alcohol transversal a ambos grupos de estudio, con la diferencia que los pacientes mayores han estado un mayor tiempo expuestos al consumo crónico de ambas sustancias, por lo que no es posible aseverar con total seguridad que el COCE en pacientes jóvenes esté determinado por estos. El consumo crónico de estos empobrece el pronóstico en ambos grupos etarios.
- La mayor parte de la literatura consultada, correspondiente a 11 artículos, describe una mejor sobrevida global para el grupo de pacientes de edades menores a 40 años comparado a pacientes mayores.
- Considerando la sobrevida global y TNM de los pacientes, la literatura se inclina hacia un mejor pronóstico de los pacientes jóvenes comparado a los mayores.

VIII. SUGERENCIAS

Respecto a lo anterior, es recomendable que para futuros estudios respecto al tema y basado en lo discutido por los autores como estrategia para evitar sesgos y errores en el muestreo, incluir muestras mayores a 200 individuos en el grupo de estudio o que al menos la población de pacientes en el grupo de estudio homologue al grupo control. Estas pueden ser obtenidas a partir de los registros de casos de varias instituciones de salud o bases de datos de nivel nacional o de gran envergadura. Respecto a lo mismo y debido a que la prevalencia de COCE en pacientes menores de 40 años es muy baja, sería conveniente aumentar la edad de corte a 45 años y de esta forma contribuir a aumentar el tamaño muestral del grupo en estudio sin caer en la edad promedio del paciente con COCE tradicional.

Otro elemento importante respecto a la información reportada en los estudios revisados guarda relación con la falta de información sobre las tasas de sobrevivencia libre y específica de enfermedad, las que no todos los estudios reportan aludiendo inconvenientes en los registros hospitalarios o especificación de la causa de muerte del paciente, por lo que varios de los pacientes caen en la tasa de sobrevivencia global sin tener una diferenciación adecuada entre una y otra categoría, por lo que se sugiere el registro de dicho antecedente, lo cual complementa la caracterización de la enfermedad y su relación directa con la evolución y pronóstico del paciente con COCE. También es conveniente reportar en los estudios la inclusión de la información respecto a los tratamientos recibidos por los pacientes y el tiempo de duración de estos, de modo de observar cómo se comportan estos frente a uno y otro procedimiento terapéutico.

La literatura consultada es poco clara al citar comparaciones respecto a factores de riesgo como el consumo de tabaco y alcohol y su correlación con la sobrevida global, a pesar de que los resultados demuestran que una gran parte de los grupos en estudio y control tenían altas tasas de consumo de ambas sustancias. Además, los autores que se refieren al consumo de tabaco y alcohol (Hyam et al. 2003, Veness et al. 2003, Ho et al. 2008, Kaminagakura et al. 2009, Park et al. 2010, Blanchard et al. 2016, Frare et al. 2016, Xu et al. 2018, Yip et al. 2010) no detallan específicamente el tiempo de consumo y las dosis de tabaco y alcohol por cada grupo de estudio y/o control, por lo que se sugiere el detalle de este parámetro, el cual puede clarificar la relación existente entre el tiempo de exposición a estos factores de riesgo en virtud edad del paciente joven con COCE, corroborando el grado de influencia de estos, siendo también contrastados o puestos en estudio junto con otros factores de riesgo ya conocidos de COCE en este grupo y que son pesquisables, como es el VPH de alto riesgo, por ejemplo.

IX. RESUMEN:

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) está entre las neoplasias malignas más comunes del mundo, cuyo aumento progresivo en la población menor de 40 años ha suscitado discrepancia sobre su pronóstico comparado a pacientes tradicionales.

Se realizó una revisión tipo Scoping Review sobre las diferencias en el pronóstico de COCE en pacientes jóvenes y adultos.

Se seleccionaron 16 artículos originales en inglés de 4 bases de datos electrónicas, publicados entre 1990 a 2019 sobre las tasas de supervivencia global a 5 años, estadificación TNM y consumo de tabaco y alcohol de ambos grupos.

En 11 estudios el grupo de pacientes jóvenes comparativamente tiene mejor supervivencia global. Las tasas de pacientes jóvenes en estadio TNM I o II fluctúan entre 31,2% y 84,7% y de 30,1% a 74% en pacientes mayores. El porcentaje de pacientes jóvenes en estadio TNM III a IV varía entre 6,06% a 68,8% y en mayores entre 26% y 69,9%. 7 artículos reportan mayores tasas de consumo de tabaco y alcohol en pacientes jóvenes con COCE.

La literatura establece un mejor pronóstico en pacientes menores de 40 años, definido por mayores conductas de autocuidado, valoración de la enfermedad y mejor acceso a servicios médicos, con tumores de menor tamaño y menor compromiso sistémico. Los pacientes mayores tienden a mayores tasas de estadios III y IV. La etiología del COCE en jóvenes no se puede atribuir

exclusivamente a factores de riesgo convencionales pero el consumo crónico de tabaco y alcohol empobrece el pronóstico en ambos grupos.

X. Referencias Bibliográficas.

1. Acharya,S. y Tayaar, A. (2012). Analysis of clinical and histopathological profiles of oral squamous cell carcinoma in young Indian adults: A retrospective study; *Journal of Dental Sciences*, 7,224-230.
2. Amin, M., Edge, S., Greene, F. (2017). *American Joint Committee on Cancer: Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York. Springer. Part II. Pg. 29.
3. Annertz, K., Anderson, H., Björklund, A., Möller, T., Kantola, S., Mork, J., Olsen, J., Wennenberg, J. (2002). Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *International Journal of Cancer*, 101, 95–99.
4. Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response metaanalysis. *British Journal of Cancer*, 112, 580–593. Disponible en doi:10.1038/bjc.2014.579.
5. Benevenuto, T. (2012). Immunohistochemical comparative analysis of cell proliferation and angiogenic index in squamous cell carcinomas of the tongue between young and older patients. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 20 (3), 291-7.
6. Benevenuto, T., Weege, C., Pereira, L., de Souza, L. (2012). Immunohistochemical Comparative Analysis of Cell Proliferation and Angiogenic Index in Squamous Cell Carcinomas of the Tongue Between Young and Older Patients. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 20, 291–297.
7. Biswas, R., Halder, A., Ghosh, A., Ghosh, S. (2019). A comparative study of treatment outcome in younger and older patients with locally advanced oral

- cavity and oropharyngeal cancers treated by chemoradiation. *South Asian Journal of Cancer*. 8, 47-51.
8. Blanchard, P., Belkhir, F., Temam, S., El Khoury, C., De Felice, F., Casiraghi, O., Patrikidou, A., Mirghani, H., Levy, A., Even, C., Gorphe, P., Nguyen, F., Janot, F., Tao, Y. (2016). Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case- matched analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 274 (3), 1683–1690.
 9. Bórquez, P., Capdeville, F., Madrid, A., Veloso, M., Cárcamo, M. (2011). Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral. Experiencia del Instituto Nacional del Cáncer. *Revista Chilena de Cirugía*, 63 (4), 351-355.
 10. Bullock M. (2019). Current Challenges in the Staging of Oral Cancer. *Head and Neck Pathology*, disponible en <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01014-4>.
 11. Buloto, L., Tjioe, K., Assao, A., Oliveira, D. (2015). Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Population: Risk Factors, Clinical Presentation, and Prognosis. *Contemporary Issues in Head and Neck Cancer Management*. Disponible en <http://dx.doi.org/10.5772/60712>.
 12. Cariati, P., Cabello, A., Perez, M., Monsalve, F., Martínez, I. (2017). Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A retrospective study in Granada University Hospital. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 22 (6), 679-85.
 13. Chang, T., Chang, C., Ho, H., Su, Y., Chen, L. (2013). Impact of Young Age on the Prognosis for Oral Cancer: A Population-Based Study in Taiwan. *PLoS ONE*. 8(9), 75855. Disponible en [doi:10.1371/journal.pone.0075855](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075855).
 14. Chueh, H., Sing, M., Hsuan, S. (2008). Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265: S57e61.
 15. Costa, V., Kowalski, L. P., Coutinho, C. M., Begnami, M. D., Calsavara, V. F., Neves, J. I., Kaminagakura, E. (2018). EGFR amplification and

- expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 47 (7), 817–823.
16. De La Fuente, M., Díaz, M., Martínez, B. (2016). Carcinoma espinocelular de lengua: estudio de sobrevida a 5 años. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*, 9(1), 74–78.
 17. De Moraes, E., Mafra, R., Goes, A., Bezerra, D., Pereira, L., Dantas, E. (2017). Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma in young patients: a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 75 (7), 1555–1566.
 18. Descamps, G., Karaca, Y., Lechien, J., Kindt, N., Decaestecker, C., Rimmelink, M., Larsimont, D., Andry, G., Hassid, S., Rodriguez, A., Khalife, M., Journe, F., Saussez, S. (2016). Classical risk factors, but not HPV status, predict survival after chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer patients, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 142(10), 2185–2196.
 19. Edge, S., Byrd, D., Compton, C., Fritz, A., Greene, F., Trotti, A. (2010). *AJCC Cancer staging Manual, Seventh Edition*. Springer-Verlag, New York. Part I.
 20. Farquhar, D., Tanner, A., Masood, M., Patela, S., Hackman, T., Olshan, A., Mazul, A., Zevallos, J. (2018). Oral tongue carcinoma among young patients: An analysis of risk factors and survival. *Oral Oncology*, 84, 7–11.
 21. Feller, L. y Lemmer, J. (2012). Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Journal of Cancer Therapy*. 3, 263-268.
 22. Feller, L., Chandran, R., Khammissa, R., Meyerov, R., Lemmer, J. (2013). Alcohol and oral squamous cell carcinoma. *Journal of South African Dental Association*. 68 (4), 176–180.
 23. Frare, J., Sawazaki, I., Ayroza A., Bueno, A., de Moraes, C., Nagai, H., Kunz, R., Lopes, M. (2016). Histopathological grading systems analysis of oral squamous cell carcinomas of young patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 21(3), 285-98.

24. Friedlander, P., Schantz, S., Shaha, A., Yu, G., Shah, J. (1998). Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Head and Neck*. 20(5), 363–368.
25. Funk, G., Karnell, L., Robinson, R., Zhen, W., Trask, D., Hoffman, H. (2002). Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A national cancer data base report. *Head and Neck*, 24 (2), 165-80.
26. Garavello, W., Spreafico, R., Gaini, R. (2007). Oral tongue cancer in young patients: A matched analysis. *Oral Oncology*. 43 (9), 894– 897.
27. Garnaes, E., Kiss, K., Andersen, L. (2015). 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*, 113 (1), 131-134.
28. Gilroy, J., Morris, C., Amdur, R., Mendenhall, W. (2005). Impact of young age on prognosis for head and neck cancer: A matched-pair analysis. *Head and Neck*, 27 (4), 269-73.
29. Goldenberg, D., Brooksby, C., Hollenbeak, C. (2009). Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncology*, 45 (8), e57–e61.
30. Gong, Y., Ju, H., Ren, G., Wu, Y. (2019). Cisplatin based induction chemotherapy modified by ERCC1 improved the outcome of young adults with locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer*, 10(9), 2083-2090.
31. Gonzalez, L. y Berger, K. (2002). Consumo de tabaco en adolescentes: factores de riesgo y factores protectores. *Ciencia y enfermería*, 8(2), 27-35.
32. Haque, S., Karivedu, V., Riaz, M., Choi, D., Roof, L., Hassan, S. (2019). High-risk pathological features at the time of salvage surgery predict poor survival after definitive therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 88, 9–15.
33. Hilly, O., Shkedy, Y., Hod, R., Soudry, E., Mizrachi, A., Hamzany, Y., Bachar, G., Shpitzer, T. (2013). Carcinoma of the Oral Tongue in Patients Younger Than 30 Years: Comparison with Patients Older Than 60 Years. *Oral Oncology*, 49(10), 987-990.

34. Ho, H., Lee, M., Hsiao, S., Hwang, J., Hung, S., Chou, P., Lee, C. (2008). Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 265 (1), S57–S61.
35. Hyam, D., Conway, R., Sathiyaseelan, Y., Gebski, V., Morgan, G., Walker, D., Veness, M. (2003). Tongue cancer: Do patients younger than 40 do worse? *Australian Dental Journal*, 48 (1), 50-54.
36. Kaminagakura, E., Guilherme, J., da Silva, S., dos Santos, C., Kowalski, L. (2010). Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. *Head and Neck*, 32 (11), 1460– 1466.
37. Komolmalai, N., Chuachamsai, S., Tantiwipawin, S., Dejsuvan, S., Buhngamongko, P., Wongvised, C., Chitapanarux, I., Iamaroon, A. (2015). Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. *Journal of Oral Science*. 57 (4), 327-334.
38. Kourelis, K., Tsue, T., Girod, D., Tawfik, O., Sykes, K., Shnayder, Y. (2013). Negative prognostic factors for head and neck cancer in the young. *Journal of Balkan Union of Oncology*, 18(2), 459-464.
39. Kuriakose, M., Sankaranarayanan, M., Nair, M. (1992). Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Oral Oncology/European Journal of Cancer*, 8(2), 12418–12423.
40. Leusink, F., Koudounarakis, E., Frank, M., Koole, R., Diest, P., Willems, S. (2018). Cathepsin K associates with lymph node metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 18 (1), 385.
41. Lydiatt, W., Patel, S., O’Sullivan, B., Brandwein, M., Ridge, J., Migliacci, J., Loomis, A., Shah, J. (2017). Head and Neck Cancers- Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA A Cancer Journal for Clinicians.*, 67(2),122-137.
42. Mizrachi, A., Migliacci, J., Montero, P., McBride, S., Shah, J., Patel, S. (2018). Neck recurrence in clinically node-negative oral cancer: 27-year experience at a single institution. *Oral Oncology*, 78, 94–101.

43. Miller, C., Shay, A., Tajudeen, B., Sen, N., Fidler, M., Stenson, K., Gattuso, P., Al-khudari, S. (2018). Clinical features and outcomes in young adults with oral tongue cancer in young adults. *American Journal of Otolaryngology, Head and Neck Medicine and Surgery*. 40(1):93-96.
44. Moeckelmann, N., Ebrahimi, A., Tou, Y., Gupta, R., Low, T., Ashford, B., Ch'ng, S., Palme, C., Clark, J. (2018). Prognostic implications of the 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 85: 82–86.
45. Monteiro, L., Amaral, J., Vizcaíno, J., Lopes, C., Torres, F. (2014). A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the north of Portugal. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 19 (2), 120-126.
46. Oliveira, M., Wagner, V., Filho, M., Carrard, V., Hugo, F., Martins, M. (2015). A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. *Brazilian Oral Research*, 29(1):1-8.
47. Oliver, J., Wu, S., Chang, C., Roden, D., Wang, B., Hu, K., Schreiber, D., Givi, B. (2019). Survival of oral tongue squamous cell carcinoma in young adults. *Head and Neck*. 41(9), 2960-2968.
48. Paderno, A., Morello, R., Piazza, C. (2018). Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 38 (3),175-180.
49. Papageorge, M. (2007). Etiology of Oral Cancer in the Young Patient: Is Tongue Cancer Becoming the Other Cancer in Women?. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 19 (2),163-71.
50. Park, J., Sun, D., Cho, K., Joo, Y., Yoo, H., Kim, M. (2010). Clinical Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue in Young Patients: A Stage-Matched Comparative Analysis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 3 (3), 161-165.
51. Riera, P. y Martínez, B. (2005). Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Revista Médica de Chile*. 133 (5), 555-563.

52. Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 8(9),11884-11894.
53. Rodriguez, A. y Stuardo, A. (2019). Risk factors related to human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma. *Archives of Medicine and Health Science*. 7 (1), 33-37.
54. Santelices, M., Cárcamo, M., Brenner, C., Montes, R. (2016). Cáncer oral en Chile. Revisión de la literatura. *Revista Médica de Chile*, 144: 766-770.
55. Santos, H., dos Santos, T., Paz, A., Cavalcanti, Y., Nonaka, C., Godoy, G., Alves, P. (2016). Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 21(2), 151-156.
56. Santos-Silva, A., Ribeiro, A., Soubhia, A., Miyahara, G., Carlos, R., Speight, P., Hunter, K., Torres-Rendon, A., Vargas, P., Lopes, M. (2011) *Histopathology*. 58, 1127–1135.
57. Sharma, D. and Singh, G. (2016). Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. *Indian Journal of Cancer*. 53,399-401.
58. Siriwardena, B., Tilakaratne, A., Amaratunga, E., Tilakaratne, W. (2006). Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncology*. 42, 831–836.
59. Sun, Q., Fang, Q., Guo, S. (2015). A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 8(8),12418-12423.
60. Tirelli, G., Gatto, A., Boscolo, G., Bussani, R., Piccinato, A., Marcuzzo, A., Tofanelli, M. (2017). Prognosis of oral cancer: a comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *British Journal and Oral Maxillofacial Surgery*. 56(1), 8-13.

61. Túry, K., Barabás, P., Csurgay, K., Léhner, G., Lőrincz, A., Németh, Z. (2013). An Analysis of the Epidemiological and Etiological Factors of Oral Tumors of Young Adults in a Central-Eastern European Population. *Pathology and Oncology Research*, 19(3), 353-63.
62. Udeabor, S. (2012). Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. *Head and Neck Oncology*, 28 (4), 2-7.
63. Venkatesh, A., Wadhwan, V., Aggarwal, P., Reddy, V., Sharma, P., Gotur, S.P. (2018). Elevated p63 expression as an indicator for poorer prognosis in squamous cell carcinomas of the oral cavity: An immunohistochemical study. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 39 (2),146-152.
64. Veness, M., Morgan, G., Sathiyaseelan, Y., Gebski, V. (2003). Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment. *ANZ Journal of Surgery*. 75 (3), 899–904.
65. Verschuur, H., Irish, J., O’Sullivan, B., Goh, C., Gullane, P., Pintilie, M. (1999). A matched control study of treatment outcome in young patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 109, 249-58.
66. Weber, F., Melo, G., Jacoby, J., Barcellos, J., Warnakulasuriya, S., Correa, E. (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 23(7), 2849–2859.
67. Weckx, A., Riekert, M., Grandoch, A., Schick, V., Zöller, J., Kreppel, M. (2019). Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 94, 8–13.
68. Wunsch-Fiho, V. y de Camargo A. (2001). The burden of mouth cancer in Latin America and the Caribbean: epidemiologic issues. *Seminars in Oncology*. 28 (2), 158-168.
69. Xu, Q., Wang, C., Li, B., Kim, K., Li, J., Mao, M., Qin, L., Li, H., Huang, X., Xing, R., Han, Z., Feng, Z. (2018). The impact of age on oral squamous cell

carcinoma: a longitudinal cohort study of 2782 patients. *Oral diseases*. 25(3), 730-741.

70. Yip, C., Choong, T., Wee, J., Tan, T., Goh, C., Tan, H., Fong, K. (2010). Outcomes of Oral Tongue Cancer: Does Age Matter?. *Annals Academy of Medicine Singapore*. 39, 897-903.

XI. ANEXOS.

Tabla XI. Matriz documental general. De los artículos seleccionados para la revisión de la literatura.

Título	Autores	Publicación
Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. Anterior tongue cancer: Age is not a predictor of outcome and should not alter treatment Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients Clinical Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Tongue in Young Patients: A Stage-Matched Comparative Analysis Histopathological grading systems analysis of oral squamous cell carcinomas of young patients Impact of Young Age on the Prognosis for Oral Cancer: A Population-Based Study in Taiwan Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A retrospective study in Granada University Hospital Oral tongue cancer in young patients: A matched analysis Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case-matched analysis Outcomes of oral tongue cancer: does age matter? Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis Survival of oral tongue squamous cell carcinoma in young adults Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in Northern Thailand The impact of age on oral squamous cell carcinoma: A longitudinal cohort study of 2,782 patients Tongue cancer: Do patients younger than 40 do worse?	David Goldenberg, Craig Brooksby, Christopher S. Hollenbeak, Veness, MJ; Morgan, GJ; Sathiyaseelan, Y; GebSKI, V Kaminagakura, E., Vartanian, J.G., Da Silva, S.D., Dos Santos, C.R., Kowalski, L.P. Park, JO; Sun, DI; Cho, KJ; Joo, YH; Yoo, HJ; Kim, MS Frane, J.-C., Sawazaki-Calone, I., Ayroza-Rangel, A.-L.-C., Bueno, A.-G., de Moraes, C.-F., Nagai, H.-M., Kunz, R., Lopes, M.-A., Chang, T.S.; Chang, CM; Ho, HC; Su, YC; Chen, LF; Chou, P; Lee, CC Cariati, P; Cabello-Serrano, A; Perez-de Perceval-Tara, M; Monsalve-Iglesias, F; Martinez-Lara, I Garavello, W; Spreafico, R; Gaiini, RM Blanchard, P; Belkhir, F; Temam, S; El Khoury, C; De Felice, F; Casiraghi, O; Patrikidou, A; Mirghani, H; Levy, A; Even, C; Gorphe, P; Nguyen, F; Janot, F; Tao, YG Yip CS, Cham TC, Wee JT, Tan TW, Goh C, Tan HK, Fong KW Udesbor, SE; Rana, M; Wegener, G; Gellrich, NC; Eckardt, AM Ho, HC; Lee, MS; Hsiao, SH; Hwang, JH; Hung, SK; Chou, P; Lee, CC Oliver JR, Wu SP, Chang CM, Roden DF, Wang B, Hu KS, Scheiber D, Givi B Kornmalai, N, Chuachamsai, S., Tejsuvan, S., Buhngamngkol, P., Wongvised, C., Chitapananux, I., Iamaroon, A. Xu, Q., Wang, C., Li, B., Kim, K., Li, J., Mao, M., Qin, L., Li, H., Huang, X., Xing, R., Han, Z., Feng, Z. Hyam, DM; Conway, RC; Sathiyaseelan, Y; GebSKI, V; Morgan, GJ; Walker, DM; Veness, MJ	Oral Oncology JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE Head and Neck CLINICAL AND EXPERIMENTAL OTORHINOLARYNGOLOGY Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE MEDICINA ORAL PATOLOGIA ORAL Y CIRUGIA BUCAL JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE Ann Acad Med Singapore HEAD & NECK ONCOLOGY EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY Head Neck Journal of Oral Science Oral Diseases AUSTRALIAN DENTAL JOURNAL

Volumen	Número	Páginas	Año	ISSN	DOI	LINK	PMID
45	8	e57-e61	2009	1368-8375	https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.01.011	(http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837509000335)	
73	11	899-904	2003		10.1046/j.1445-2197.2003.02818.x	WOS:000186242700010	
32	11	1460-1466	2010		10.1002/hed.21347"	https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-78449243461&doi=10.1002%2Fhed.21347&partnerID=40&md5=53f623c3ab6bb2ac93e29e7de88d3	
3	3	161-165	2010	1976-8710	10.3342/ceo.2010.3.3.161	WOS:000282837100008	
21	3	e285-e298	2016		10.4317/jmedoral.20953	https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84964895195&doi=10.4317%2Fmedoral.20953&partnerID=40&md5=6ae00da39f7c1cb0d375165829e4	
8	9		2013		10.1371/journal.pone.0075855	WOS:000325220000048	
22	6	E679-85	2017	1698-6946	10.4317/jmedoral.21755	WOS:000423521300003	
43	9	894-897	2007		10.1016/j.oraloncology.2006.10.013	WOS:000250224200006	
274	3	1683-1690	2017		10.1007/s00405-016-4419-1	WOS:000394350800063	
39	12	897-7	2010				:21274485
4			2012	1758-3284	10.1186/1758-3284-4-28	WOS:000307392100001	
265		S57-S61	2008	0937-4477	10.1007/s00405-007-0496-5	WOS:000257533400009	
41	9	2960-2968	2019		doi: 10.1002/hed.25772.		30985036
57	4	327-334	2015		10.2334/josnusd.57.327", "	https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84971688331&doi=10.2334%2Fjosnusd.57.327&partnerID=40&md5=2672836c76ffc58412969157945889e0	
25	5	730-741	2019		10.1111/odi.13015	https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85059593788&doi=10.1111%2Fodi.13015&partnerID=40&md5=dc52429773bd1d59fc5636fcc30b9	
48	1	50-54	2003	0045-0421	10.1111/j.1834-7819.2003.tb00009.x	WOS:000182174400010	