

# Factores de riesgo, etapificación y pronóstico en carcinoma escamoso de cavidad oral

## Risk factors, staging and prognosis in oral cavity squamous cell carcinoma

Marcela Bugueño V.<sup>1</sup>, Sebastián Castro M.<sup>2,3</sup>, Felipe Cardemil M.<sup>3,4</sup>

### Resumen

El carcinoma escamoso de cavidad oral corresponde a una de las neoplasias malignas más frecuentes en cabeza y cuello, teniendo una incidencia mundial según GLOBOCAN para el año 2020 de 377.713 casos nuevos. Este cáncer tiene la ventaja potencial de su diagnóstico precoz por su accesibilidad al examen físico, por lo que es importante tener un alto índice de sospecha en pacientes con los factores de riesgo como tabaquismo crónico, consumo de alcohol, consumo de nuez de betel, inmunodeficiencias, entre otros, teniendo una conducta activa con el fin de lograr un diagnóstico precoz. Por otro lado, la etapificación actual incorpora nuevos factores pronósticos, como la profundidad de invasión, con el fin de asignar de mejor forma una clasificación adecuada y con ello, guiar el tratamiento de estos pacientes. Finalmente, se debe procurar un diagnóstico y tratamiento precoz con el fin de lograr los mejores resultados oncológicos.

**Palabras clave:** cavidad oral, factores de riesgo, etapificación, pronóstico.

### Abstract

*Squamous cell carcinoma of the oral cavity represents one of the most frequent malignant neoplasms in the head and neck, having an incidence according to GLOBOCAN for the year 2020 of 377,713 new cases. This cancer has the potential advantage of early diagnosis due to its accessibility to physical examination, so it is important to have a high index of suspicion in patients with risk factors such as chronic smoking, alcohol consumption, betel nut consumption, immunodeficiencies, among others, having an active behavior in order to achieve an early diagnosis. On the other hand, the current staging incorporates new prognostic factors, such as depth of invasion, in order to better assign an adequate classification and thus guide the treatment of these patients. Finally, early diagnosis and treatment should be sought in order to achieve the best oncological outcomes.*

**Keywords:** oral cavity, risk factors, staging, prognosis.

<sup>1</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios, Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San José. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Oncología Básico-Clinica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 22 de febrero de 2022.  
Aceptado el 25 de abril de 2022.

Correspondencia:  
Sebastián Castro M.  
Departamento de Otorrinolaringología  
Hospital San José, y Clínica Las Condes.  
Santiago, Chile.

Email: sebastian.castro@ug.uchile.cl

### Introducción

Los cánceres de cabeza y cuello son un grupo infrecuente de cánceres que afectan a la población mundial, siendo el carcinoma escamoso (CE) de labio (excluyendo piel) y cavidad oral uno de los sitios más frecuentemente afectados, con una incidencia global de 377.713 casos nuevos, de acuerdo con GLOBOCAN para el año 2020<sup>1</sup>. Este sitio en particular, a diferencia de otras regiones anatómicas en

cabeza y cuello, tiene la ventaja que permite, hipotéticamente, la detección temprana de lesiones tumorales malignas dado su acceso y facilidad de examen físico. Para la etapificación de dichas lesiones se utiliza el sistema de clasificación TNM creada por la colaboración conjunta de la *American Joint Committee on Cancer* y la *Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC), actualmente en su octava edición<sup>2</sup>, el cual permite estimar el pronóstico y definir el tratamiento en el carcinoma escamo-

so de cavidad oral (CECO). Dado lo anterior, nos hemos propuesto realizar una revisión de la literatura, con el fin de determinar el estado actual del conocimiento sobre los factores de riesgo, etapificación y pronóstico de esta enfermedad.

## Epidemiología del cáncer oral

Según cifras publicadas en la quinta edición de GLOBOCAN el 2020, el cáncer de cabeza y cuello presentó aproximadamente 878.000 nuevos casos para ese año, sin considerar el cáncer de piel. Los tipos más frecuentes en cabeza y cuello, excluyendo la piel, fueron tiroides, luego labio y cavidad oral, seguido por laringe y otros sitios de la faringe<sup>1</sup>.

Con respecto al cáncer de cavidad oral y labio, según GLOBOCAN este sitio tuvo una incidencia de 377.713 casos nuevos, correspondiendo al 2,0% del total de cáncer a nivel mundial. Dos tercios de los casos señalados ocurrieron en hombres<sup>1</sup>. A nivel mundial, se estima que la prevalencia es de 5,8 vs. 2,3 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente<sup>2</sup>.

En relación a su distribución geográfica, la región con mayor incidencia, tanto en hombres como en mujeres, fue Melanesia (que incorpora Indonesia, Fiji, Papúa Nueva Guinea, entre otros países) con 22,2 y 11,9 casos por cada 100.000 habitantes, seguida por Asia Sur-Central con 13,3 y 4,6 casos por 100.000 habitantes, y por Europa del Este con un 9,2 y 1,9 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Estas incidencias se creen que es debido al mayor consumo de nuez de betel que existe en estas regiones. Por otro lado, a nivel mundial, se reportaron 177.757 muertes para ese año<sup>1</sup>.

En relación a Centro y Sudamérica, Perdomo y colaboradores, en el año 2016 publicaron un estudio observacional para determinar la incidencia y la tendencia de la misma según los registros disponibles en estas regiones del mundo. Ellos observaron que la incidencia conjunta para cáncer de cavidad oral y de faringe variaba enormemente en esta región, siendo Brasil el país que tiene las mayores tasas de incidencia para ambos sexos, con 19,7 casos en hombres y 5,0 casos en mujeres por

100.000 habitantes por año, mientras que Cuba es el país Centroamericano con la mayor tasa de incidencia, siendo 10,0 casos en hombres y 3,6 casos en mujeres por 100.000 habitantes por año. En el caso particular de Chile, se estimó una tasa de incidencia entre los años 2003-2010, para los sitios señalados, de 3,1 para hombres y 1,8 para mujeres por 100.000 habitantes por año, teniendo una tendencia al alza, principalmente, en el género femenino<sup>3</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo para CECO están establecidos hace varias décadas. Actualmente, se considera que el consumo de tabaco y alcohol son factores de riesgo indiscutibles, prevenibles, y que actúan de forma sinérgica en la patogénesis de la enfermedad<sup>4</sup>. En comparación con los no fumadores, el tabaquismo confiere un riesgo de 1,9 veces mayor a los hombres y de 3 veces mayor a las mujeres para el desarrollo de CE en cabeza y cuello. Este riesgo es directamente proporcional a los años fumando y al número de cigarrillos fumados por día. Mientras que el alcohol confiere un riesgo de 1,7 veces mayor a los hombres que beben una o dos bebidas por día en comparación con los que no beben. Este riesgo aumenta a más del triple para los grandes bebedores<sup>5</sup>.

Otro factor de riesgo establecido es el hábito de masticar betel quid o "paan" como se conoce en Hindi, derivado de la nuez de betel, la cual es masticada por, aproximadamente, el 10% de la población mundial<sup>6</sup>. Es la cuarta sustancia psicoactiva más utilizada en el mundo después de la cafeína, alcohol y nicotina. Entre sus principios activos, la arecaína y la arecolina, son los alcaloides comparables a la nicotina en el efecto estimulante, además, se describe como ligeramente embriagador y supresor del apetito. Por su parte, las hojas de betel poseen un aceite fenólico con efectos semejantes a la cocaína. Razones para usar nuez de betel incluyen lograr euforia, combatir fatiga, aumento de la salivación, saciedad, e incluso buscar alivio para los dolores de muelas. Algunos usuarios afirman que posee propiedades afrodisíacas. El fruto seco es, especialmente, popular entre los hombres en edad productiva, que lo mastican para permanecer despiertos a través de largas

horas de conducción, pesca o labores en obras de construcción<sup>7</sup>. Varias otras sustancias, como el tabaco, se agregan típicamente a betel quid antes de su uso. La fibrosis submucosa oral (OSF) es una reacción inflamatoria crónica asociada con el uso habitual de la nuez de betel y, por lo general, se presenta como una sensación de ardor en la mucosa bucal oral que produce un trismus severo en el examen físico. Se produce una relación dosis-respuesta con el uso habitual, y se ha informado que la tasa de transformación maligna es mayor al 5%<sup>5</sup>. El subsitio de cáncer oral más común en los pacientes con hábito de masticar nuez de betel es la mucosa bucal en más del 50% de los casos, seguido de lengua oral. Los pacientes con CECO asociado con OSF son típicamente hombres más jóvenes, con mejor diferenciación histológica, tasas más bajas de metástasis regionales y una menor probabilidad de diseminación extranodal en comparación con sus contrapartes con CECO sin OSF<sup>8</sup>.

Aunque poco frecuente, el liquen plano oral, en particular el subtipo erosivo, tiene el potencial de degeneración maligna que varía entre 0%-12,5% según la literatura con períodos de seguimiento entre 0,5 a 20 años. Publicaciones más recientes hablan de menos de 1% de malignización<sup>9,10</sup>. En el caso particular del labio, la exposición ambiental a la luz ultravioleta está asociada con el desarrollo de CE en esta región, principalmente, en el borde bermellón del labio inferior<sup>11</sup>. Otros factores asociados son la anemia de Fanconi<sup>12</sup>; el trauma oral repetido<sup>13</sup>, tanto para la generación de displasia como en el desarrollo de carcinoma; síndrome de Plummer-Vinson y la infección crónica por sífilis.

Un factor interesante de analizar es la inmunosupresión crónica, en donde se encuentran aquellos pacientes que presentan infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y aquellos trasplantados de órganos sólidos<sup>14-16</sup>. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar CECO. Tota y colaboradores en el 2018 publicaron un estudio donde evaluaron pacientes con diagnóstico de VIH o con antecedentes de trasplante de órgano sólido, para determinar el riesgo de presentar CE de cabeza y cuello en comparación con la población general, utilizando registros nacionales de Estados Unidos. En este estudio se observó

que ambos grupos de pacientes tenían un aumento de la incidencia de CE en cabeza y cuello (CECC) de forma modesta en comparación con la población general. Interesantemente, aquellos pacientes que tenían infección por VIH tenían una incidencia mayor de CE de lengua oral en comparación con el resto de los sitios en cabeza y cuello. Otro punto para destacar es que el riesgo de presentar CE de cabeza y cuello incrementa mientras mayor es el tiempo de inmunosupresión<sup>17</sup>. Finalmente, a diferencia del CE de orofaringe, en esta región la asociación con el virus papiloma humano (VPH), a pesar de que se cree que está asociado entre 2% a 8% de los casos de CECO, su rol etiológico no está establecido ni tampoco presenta asociación pronóstica<sup>18,19</sup>.

### Etapificación UICC/AJCC 8

La clasificación de TNM creada por la UICC/AJCC estandariza la etapificación del cáncer y se utiliza tanto en la planificación del tratamiento como para estimar el pronóstico. Pese a varias críticas y desventajas en su utilización universal, destaca su simplicidad y facilidad de uso<sup>20</sup>.

La edición actual, que corresponde a la 8va versión publicada el 2017, incluye cambios importantes en el CE de cavidad oral. En esta región, tradicionalmente, la categoría "T" de tumores primarios se basaba en las dimensiones macroscópicas del tumor, mientras que en la actual edición, se incorpora una característica patológica adicional: la profundidad de invasión (en inglés *depth of invasion* -DOI-). Por otra parte, en la categoría "N" de metástasis en linfonodos cervicales, se adiciona la extensión extranodal (ENE)<sup>21</sup> (Tablas 1, 2 y 3).

La inclusión de la profundidad de invasión se fundamenta en información significativa sobre la implicación pronóstica de este hallazgo, en el riesgo de metástasis ocultas y la supervivencia específica de la enfermedad. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de DOI y una enfermedad regional más avanzada, usando como punto de corte 4 mm de profundidad de invasión basado en el metanálisis realizado por Huang y colaboradores<sup>22,26</sup>.

En consecuencia, en la 8va edición del

**Tabla 1. Sistema de clasificación TNM clínico para CE cavidad oral, 8ª edición: Extensión de tumor primario (T)****T (Extensión tumor primario)**

Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
TX	Tumor primario no se puede evaluar
T1	Tumor $\leq 2$ cm con profundidad de invasión (DOI) $\leq 5$ mm
T2	Tumor $\leq 2$ cm con DOI $> 5$ mm o Tumor $> 2$ cm y $\leq 4$ cm con DOI $\leq 10$ mm
T3	Tumor $> 2$ cm y $\leq 4$ cm con DOI $> 10$ mm o Tumor $> 4$ cm con DOI $\leq 10$ mm
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada Tumor $> 4$ cm con DOI $> 10$ mm o
T4a	El tumor invade estructuras adyacentes únicamente (p. ej., a través del hueso cortical de la mandíbula o el maxilar, o afecta el seno maxilar o la piel de la cara)  Nota: La erosión superficial por sí sola del hueso/alveolo dental por el primario gingival no es suficiente para clasificar un tumor como T4
T4b	Enfermedad local muy avanzada  El tumor invade el espacio masticador, las placas pterigoides o la base del cráneo y/o encierra la arteria carótida interna

**Tabla 2. Sistema de clasificación TNM clínico para CE cavidad oral, 8ª edición: Compromiso linfonodal (N)****N (compromiso linfonodal)**

NX	Linfonodo regional no puede ser evaluado
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales
N1	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, de 3 cm o menor en su dimensión mayor y extensión extranodal (ENE) negativa
N2	
N2a	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, mayor a 3 cm pero no mayor a 6 cm en su dimensión mayor y ENE negativo
N2b	Metástasis linfonodal ipsilateral múltiple, no mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo
N2c	Metástasis linfonodal bilateral o contralateral, no mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo
N3	
N3a	Metástasis linfonodal mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo
N3b	Metástasis en cualquier linfonodo y ENE clínicamente positivo

Tabla 3. Sistema de clasificación TNM, 8<sup>va</sup> edición, N, Patológico para CE cavidad oral

N (Compromiso Linfonodal)	
NX	Linfonodo regional no puede ser evaluado
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales
N1	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, de 3 cm o menor en su dimensión mayor y extensión extranodal (ENE) negativa
N2	
N2a	Metástasis en ganglio único ipsilateral ≤ 3 cm en su mayor dimensión y ENE(+); o un solo ganglio ipsilateral > 3 cm pero no > 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
N2b	Metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno > 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
N2c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) bilateral(es) o contralateral(es), ninguno > 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
N3	
N3a	Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm en su mayor dimensión y ENE(-)
N3b	Metástasis en un solo ganglio ipsilateral > 3 cm en su mayor dimensión y ENE(+); o Múltiples ganglios ipsilaterales, contralaterales o bilaterales de cualquier tamaño con ENE(+) en cualquier ganglio; o Nódulo contralateral único de cualquier tamaño y ENE(+)

UICC/AJCC, lesiones con 5 mm o más de DOI se clasifican como T2, independiente de su tamaño máximo en su eje longitudinal. De la misma manera, lesiones con 10 mm o más de profundidad de invasión se clasifican como primarios T3<sup>24</sup>. La evaluación mediante palpación bimanual es aceptable para asignar el tumor primario como delgado (< 5 mm), grueso (5-10 mm) y muy grueso (> 10 mm) con fines de etapificación clínica<sup>23</sup>.

En el caso de la etapificación regional, el compromiso extranodal o invasión extracapsular (del inglés *extranodal extension*, ENE) es tan significativo en el resultado oncológico que se consideró apropiado asignar una categoría completamente nueva (cN3b) en caso de ser positivo.

Se debe tener presente que, debido a la simplicidad de la clasificación descrita, se dejan fuera variables que se deben evaluar de forma particular para la toma de decisiones terapéuticas. Dentro de esas variables se incluyen, la edad, el sexo, la etnia, antecedentes familiares de cáncer, nivel socioeconómico, estilo de

vida y hábitos, además, de las comorbilidades médicas que influyen en la decisión terapéutica y en el pronóstico del paciente<sup>24-26</sup>. Es de esperar que en el futuro las clasificaciones evolucionen e incorporen dichas variables para determinar subgrupos de pacientes con pronósticos distintos.

### Pronóstico y supervivencia

En el CECO, la etapa de la enfermedad y la presencia de diseminación regional en el momento del diagnóstico son los determinantes más importantes en la supervivencia. La profundidad de la invasión tumoral es un factor pronóstico que, dado su relevancia, se incorporó a la nueva etapificación puesto que se asocia significativamente con la supervivencia específica de la enfermedad y ajusta el modelo mejor que la categoría antigua T exclusiva<sup>19</sup>.

Otros factores pronósticos descritos incluyen presencia o ausencia de invasión perineural, sitio anatómico, edad, grado del tumor y varios marcadores biológicos<sup>27,28</sup>. Sin embargo,

la importancia relativa de estos factores no está claramente establecida dado la variabilidad informada en la literatura.

La supervivencia general (SG) a 5 años en un estudio de cohorte de 4868 pacientes con CECO, tanto precoz como avanzado, independiente de la modalidad de tratamiento, fue de 60,4%. Pacientes sometidos únicamente a resección quirúrgica tuvieron una SG a 5 años de 65,6%, mientras que en aquellos con terapias adyuvantes (cirugía con radioterapia o cirugía asociada a quimiorradioterapia) fue del 48,4%, diferencia que se explica, posiblemente, debido a que los casos con etapa más avanzada requerían terapia multimodal<sup>28</sup>. En otro estudio de CECO de lengua oral, 259 pacientes fueron tratados con cirugía, de los cuales 67 (25%) recibieron radioterapia adyuvante. Con un seguimiento promedio de 60 meses. Se observó que las tasas de control local y regional a 5 años fueron del 78% y 69,4%, respectivamente. Además, la tasa de supervivencia general, específica de la enfermedad y libre de recurrencia a 5 años fueron 69%, 70,9% y 53%, respectivamente. El único predictor significativo de SG y supervivencia libre de enfermedad en el análisis multivariable fue la etapificación N patológica<sup>27</sup>.

En otro estudio que incluyó 289 pacientes con CECO, localmente avanzado, el control locorregional a 5 años y las tasas de supervivencia general fueron del 76% y 57%, respectivamente. Los tumores con > 1,5 cm de profundidad de invasión tenían un riesgo, significativamente, mayor de fallo local en comparación con ≤ 1,5 cm. La disección del cuello positiva y sin disección, la invasión linfovascular positiva y la profundidad de la invasión > 1,5 cm fueron predictores independientes de una peor supervivencia. Con una mediana de tiempo de seguimiento de 35 meses (rango 1-179), 63 pacientes (22%) desarrollaron recidivas locorregionales; 31 desarrollaron recidiva en el sitio del tumor primario, 20 en el cuello y 12 tanto en el sitio primario como en el cuello. De los que recurrieron, la mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 4 meses (rango 0-71). Cincuenta y dos recurrencias (83%) ocurrieron dentro de un año después del tratamiento. Es por ello, que en CECO avanzado se recomienda la disección electiva dado que la no disección se asocia a una peor supervivencia<sup>29</sup>.

En este mismo sentido, la presencia de un solo linfonodo metastásico compromete a los pacientes a una categoría de enfermedad en estadio avanzado y se ha demostrado que determina hasta un 50% de disminución en la SG<sup>30</sup>. El número de ganglios metastásicos es un predictor crítico de la mortalidad para CECO, superior a otros como el tamaño nodal y la contralateralidad. Determinar el número de linfonodos comprometidos podría mejorar la etapificación y las decisiones terapéuticas de tratamiento adyuvante<sup>31</sup>.

Si consideramos, específicamente, la población con un CECO precoz, un estudio en este grupo de pacientes, evidenció una SG a 5 años de 77,8%. En aquellos sin metástasis linfonodal oculta la SG aumenta a 82,1% en contraste con aquellos con linfonodos positivos, grupo en el que disminuye a un 65%. Después del ajuste multivariado con edad, clasificación N, invasión perineural, diferenciación, y recepción de radioterapia adyuvante, se objetivó un mayor riesgo de muerte de 1,48 veces por unidad de aumento en el DOI. El 19,7% de pacientes con tumores con DOI de menos de 8 mm tenía enfermedad ganglionar oculta. Los pacientes con lesiones DOI < 8 mm tuvieron una SG a 5 años de 83,4% y 67,2% en aquellos con DOI ≥ 8 mm<sup>32</sup>.

## Conclusiones

El carcinoma escamoso de cavidad oral corresponde a una de las neoplasias malignas más frecuentes en cabeza y cuello en la actualidad. Es importante tener un alto índice de sospecha en pacientes que se presentan con lesiones solevantadas, leucoplaquias, eritroplaquias u otras, junto con los factores de riesgo como tabaquismo crónico, consumo de alcohol, entre otros, teniendo una conducta activa, con el fin de lograr un diagnóstico precoz. Por otro lado, la etapificación actual pone en relieve la importancia de una mejor clasificación de estos pacientes, incorporando la profundidad de invasión, con el fin de asignar de mejor forma el pronóstico de estos pacientes. Este tema se encuentra en constante debate, por lo que probablemente cambie a futuro incorporando nuevos factores pronósticos. Finalmente, es fundamental la sospecha,

diagnóstico y tratamiento precoz con el fin de lograr los mejores resultados oncológicos para estos pacientes.

## Bibliografía

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Nocini R, Lippi G, Mattiuzzi C. Biological and epidemiologic updates on lip and oral cavity cancers. *Ann Cancer Epidemiol.* 2020;4:1. doi:10.21037/ace.2020.01.01.
- Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44 Suppl 1:S43-S52. doi:10.1016/j.canep.2016.03.012.
- WYNDER EL, BROSS IJ, FELDMAN RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer.* 1957;10(6):1300-1323. doi:10.1002/1097-0142(195711/12)10:6<1300::aid-cnrcr2820100628>3.0.co;2-2.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282-3287.
- Wen CP, Tsai MK, Chung WS, et al. Cancer risks from betel quid chewing beyond oral cancer: a multiple-site carcinogen when acting with smoking. *Cancer Causes Control.* 2010;21(9):1427-1435. doi:10.1007/s10552-010-9570-1.
- Anand R, Dhingra C, Prasad S, Menon I. Betel nut chewing and its deleterious effects on oral cavity. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(3):499-505. doi:10.4103/0973-1482.137958.
- Adel M, Liao CT, Lee LY, et al. Incidence and Outcomes of Patients With Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Fourth Primary Tumors: A Long-term Follow-up Study in a Betel Quid Chewing Endemic Area. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(12):e2950. doi:10.1097/MD.0000000000002950.
- Cok S, Cok C.C., Bascones-Martínez A. Malignización del líquen plano oral (LPO). *Av Odontostomatol.* 2015; 31(5): 323-329. doi:10.4321/S0213-12852015000500005.
- Cerero-Lapiedra R. Malignización del líquen plano oral. *Av Odontostomatol.* 2008; 24(1): 97-103.
- Zitsch RP 3rd, Park CW, Renner GJ, Rea JL. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(5):589-596. doi:10.1177/019459989511300510.
- Birkeland AC, Auerbach AD, Sanborn E, et al. Postoperative clinical radiosensitivity in patients with fanconi anemia and head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(9):930-934. doi:10.1001/archoto.2011.154.
- Perry BJ, Zammit AP, Lewandowski AW, et al. Sites of origin of oral cavity cancer in nonsmokers vs smokers: possible evidence of dental trauma carcinogenesis and its importance compared with human papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(1):5-11. doi:10.1001/jamaoto.2014.2620.
- Hirai H, Tomioka H, Mochizuki Y, Oikawa Y, Tsushima F, Harada H. Clinical Course of Oral Squamous Cell Carcinoma in Patients on Immunosuppressant and Glucocorticoid Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(9):1980-1986. doi:10.1016/j.joms.2017.01.006.
- Weng X, Xing Y, Cheng B. Multiple and Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity After Graft-Versus-Host Disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(9):1899-1905. doi:10.1016/j.joms.2017.02.012.
- Butt FM, Chindia ML, Rana F. Oral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus positive patients: clinicopathological audit. *J Laryngol Otol.* 2012;126(3):276-278. doi:10.1017/S0022215111002647.
- Tota JE, Engels EA, Madeleine MM, et al. Risk of oral tongue cancer among immunocompromised transplant recipients and human immunodeficiency virus-infected individuals in the United States. *Cancer.* 2018;124(12):2515-2522. doi:10.1002/cncr.31359.
- Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, Cullen KJ. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):57-81. doi:10.3322/caac.21167.
- Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021;121:105451. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105451.
- Patel SG, Lydiatt WM. Staging of head and neck cancers: is it time to change the balance between the ideal and the practical? *J Surg Oncol.* 2008;97(8):653-657. doi:10.1002/jso.21021.
- International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer, Ebrahimi A, Gil Z, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(12):1138-1148. doi:10.1001/jamaoto.2014.1548.
- Shah J, Montero P. New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Rev. Med.*

- Clin. Condes.* 2018; 29(4) 397-404. doi:10.1016/j.rmclc.2018.07.002.
23. Jones AS, Beasley N, Houghton D, Husband DJ. The effects of age on survival and other parameters in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(1):51-56. doi:10.1046/j.1365-2273.1998.00086.x.
  24. Arbes SJ Jr, Olshan AF, Caplan DJ, Schoenbach VJ, Slade GD, Symons MJ. Factors contributing to the poorer survival of black Americans diagnosed with oral cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 1999;10(6):513-523. doi:10.1023/a:1008911300100.
  25. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, et al. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: a multicentric European study. *Int J Cancer.* 2005;117(6):992-995. doi:10.1002/ijc.21244.
  26. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115(7):1489-1497. doi:10.1002/cncr.24161.
  27. Goldstein DP, Bachar GY, Lea J, et al. Outcomes of squamous cell cancer of the oral tongue managed at the Princess Margaret Hospital. *Head Neck.* 2013;35(5):632-641. doi:10.1002/hed.23001.
  28. Shah JP, Patel SG. Results of treatment. In: Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG, editors. *Oral Cancer.* London: Martin Dunitz; 2003. p. 387-94.
  29. Quinlan-Davidson, S. R., Mohamed, A. S., Myers, J. N., Gunn, G. B., Johnson, F. M., Skinner, H., ... & Garden, A. S. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncology*, 2017; 72, 90-97. doi:10.1016 / j.oraloncology.2017.07.002.
  30. Cerezo L, Millán I, Torre A, Aragón G, Otero J. Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases. *Cancer.* 1992;69(5):1224-1234. doi:10.1002/cncr.2820690526.
  31. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, et al. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3601-3609. doi:10.1200/JCO.2016.71.1176.
  32. Tam S, Amit M, Zafereo M, Bell D, Weber RS. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2019;41(1):177-184. doi:10.1002/hed.25506.