

Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo

Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university hospital of Northwestern São Paulo State

Larissa de Melo Alvarenga¹, Mariangela Torreglosa Ruiz², Érika Cristina Pavarino-Bertelli³, Maurício José Cabral Ruback⁴, José Victor Maniglia⁵, Eny Maria Goloni-Bertollo⁶

Palavras-chave: epidemiologia, neoplasias de cabeça e pescoço, tabaco e álcool.
Keywords: epidemiology, and neck neoplasia, tobacco and alcohol.

Resumo / Summary

No mundo, aproximadamente 200 mil casos novos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados anualmente. Uma média de 13.470 casos novos de câncer de cavidade oral por 100 mil habitantes é observada no Brasil. **Objetivo:** Analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço em um hospital universitário do Noroeste do Estado de São Paulo, Brasil. **Casuística e Métodos:** Foram analisados os dados de 427 pacientes atendidos no período de 2000 a 2005. As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, profissão, cor da pele, hábitos tabagista e etilista, sítio primário de tumor, estadiamento clínico, grau de diferenciação histológica e sobrevida. Os dados foram analisados por estatística descritiva exploratória. **Resultados:** Houve predomínio de homens (86%), cor da pele branca (90%), tabagistas (83,37%), etilistas (65,80%) com idade média de 61 anos, sendo que 24,25% dos homens realizavam atividades rurais e 60% das mulheres, atividades domésticas. O sítio primário de tumor mais freqüente foi a cavidade oral, com o tipo histológico espinocelular. Observou-se 164 óbitos. **Conclusão:** Esse levantamento contribuiu para traçar um perfil dos pacientes atendidos no hospital e, sobretudo contribuir com os programas de prevenção para esta doença.

Head and neck cancer accounts for nearly 200.000 new cases worldwide. A mean of 13.470 new cases of cancer in the oral cavity for 100.000 inhabitants is observed in Brazil. **Aim:** To analyze clinical and epidemiological aspects in patients consulted in the Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery ward in a University hospital of Northwestern São Paulo, Brazil. **Materials and Methods:** A total of 427 patients consulted in the hospital in the period from 2000 to 2005 were investigated. The variables analyzed included: age, gender, occupation, skin color, tobacco and alcohol consumption, primary site of the tumor, clinical staging, degree of histological differentiation and outcome. The data was analyzed by descriptive and exploratory statistics. **Results:** Prevalence was found among men (86%), white color (90%), smokers (83.37%), and alcoholics (65.80%); the average age was 61 years, 24.25% of men were farmers and 60% of women, housekeepers. Primary site of tumor was usually in the oral cavity (35.37%), with histological squamous cell. The incidence of deaths was 164. **Conclusion:** This study has provided the profile of the patients assisted in this hospital; moreover, it has contributed to outline further programs for preventing this disease.

¹ Graduação, Enfermeira.

² Mestre em Ciências Biológicas, Bióloga - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

³ Doutora em Ciências Biológicas, Professora Adjunta de Genética - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

⁴ Médico Especialista em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

⁵ Livre-docente em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Professor de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

⁶ Livre-docente em Genética Humana e Médica, Professora Livre-Docente da Disciplina de Genética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP UPGEM - Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular. Av. Brigadeiro Faria Lima 5416 Bloco U-6 São José do Rio Preto SP 15.090-000.

Bolsa de Iniciação Científica - CNPq/PIBIC.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 4 de dezembro de 2006. cod. 3543.

Artigo aceito em 11 de agosto de 2007.

INTRODUÇÃO

Câncer de cabeça e pescoço é um termo coletivo definido por bases anatômico-topográficas para descrever tumores malignos do trato aerodigestivo superior. Esta região anatômica inclui a cavidade oral, faringe e laringe. Um subgrupo maior dos carcinomas de cabeça e pescoço é referido como "câncer oral" surgindo nas mucosas da boca (lábios, base da língua, língua, assoalho bucal e palato duro) e faringe (compreende a orofaringe, a hipofaringe e a nasofaringe). Cerca de 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe, 25% na laringe e o restante nos demais sítios remanescentes (glândulas salivares, tireóide)¹. O tipo histológico mais freqüente é o carcinoma espinocelular, presente em mais de 90% dos casos².

Esta doença é responsável por uma grande incidência de óbitos em todo o mundo, constituindo a sexta causa de morte por câncer. No mundo, aproximadamente 200 mil casos novos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados por ano³. No Brasil, estima-se aproximadamente 13.470 novos casos de câncer de cavidade oral por 100 mil habitantes, com taxas de 10.060 para o sexo masculino e 3.410 para o sexo feminino⁴. A incidência do câncer bucal no Brasil representa 2% de todos os cânceres, sendo uma das mais altas do mundo e de importante expressividade na América Latina⁵. A taxa de mortalidade é estimada em aproximadamente 12.300 mortes por ano⁶, e a sobrevida é de apenas 40 a 50% para pacientes diagnosticados^{7,8}.

Evidências epidemiológicas mostram que a incidência do câncer de cabeça e pescoço aumenta com a idade. Na Europa, 98% dos pacientes têm mais de 40 anos de idade¹. Este tipo de tumor é raro em pacientes jovens. Apenas 4 a 6% ocorrem em indivíduos com menos de 40 anos, mas essa incidência vem aumentando em vários países⁹, e os mecanismos envolvidos na carcinogênese nesta faixa etária são pouco conhecidos^{1,8,10}.

O fumo e o álcool são fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de cabeça e pescoço¹¹. Embora essa neoplasia atinja preferencialmente os pacientes do sexo masculino, nos últimos anos houve um aumento notável na incidência entre mulheres, o que deve refletir a mudança nos hábitos tabagistas e etilistas¹².

O objetivo desse trabalho é traçar um perfil dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos em um hospital universitário e identificar os fatores de risco (tabagismo e etilismo) envolvidos para um posterior auxílio em programas de prevenção da doença.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Inicialmente, o projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética de Pesquisa da Instituição (protocolo 5566/2005).

Foi realizado um estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários médicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do hospital em um período de 6 anos (2000 a 2005).

As variáveis analisadas incluíram idade, sexo, profissão, cor da pele, hábitos tabagista e etilista, sítio primário do tumor, estadiamento clínico, grau de diferenciação histológica, tratamento e mortalidade dos pacientes.

Os tumores foram classificados quanto à localização anatômica em cavidade oral, faringe e laringe. Os subsídios da cavidade oral incluem: lábios, 2/3 anterior da língua, palato, mucosa oral, gengiva, trígono retromolar e palato duro. A faringe é subdividida em três regiões distintas: orofaringe (palato mole e úvula, tonsilas e paredes laterais e posteriores da orofaringe); hipofaringe (seios piriformes, paredes hipofaríngeas, regiões pós-cricóides e não pós-cricóides) e nasofaringe (paredes laterais, coanas). A laringe é representada pela supraglote, glote e subglote¹³.

O estadiamento do tumor (TNM) foi classificado de acordo com as normas de American Joint Committee on Cancer (AJCC)^{14,15}. Foram analisados 427 pacientes iniciais, mas apenas 372 prontuários foram analisados quanto a TNM.

Os dados foram compilados em programa Microsoft Excel e analisados por estatística descritiva exploratória.

RESULTADOS

Foram obtidos dados de 427 pacientes atendidos no período de 2000 a 2005.

Em relação ao gênero, 367 pacientes (86%) são do sexo masculino e 60 (14%), do sexo feminino. A idade dos indivíduos variou entre 30 a 94 anos, com média de 61,77 anos e desvio padrão de 11,44. A Tabela 1 mostra a distribuição do número de pacientes de acordo com a faixa etária. A cor da pele foi analisada e subdividida em dois tipos (branca e não-branca). Foram considerados indivíduos com a cor de pele não-branca, os pardos, negros e orientais. Neste estudo, predominou a cor da pele branca (90%).

Tabela 1. Faixa etária dos pacientes com câncer e cabeça e pescoço.

Faixa etária	Número de pacientes (%)
30 a 40	9 (2,11)
41 a 50	66 (15,45)
51 a 60	121 (28,34)
61 a 70	127 (29,75)
71 a 80	82 (19,2)
81 a 90	20 (4,68)
> 90	2 (0,47)

As ocupações profissionais mais frequentes no sexo masculino foram representadas pela atividade rural (lavrador - 24,25%), seguida pelas profissões de pedreiro (13,9%) e motorista (11,17%). Para o sexo feminino houve predomínio de atividades domésticas (60%) e rurais (lavadora - 8,3%). Aposentadoria, sem especificação profissional anterior, foi referida para 8,17% homens e 15% mulheres (Tabela 2 e 3).

Tabela 2. Ocupação dos pacientes com câncer e cabeça e pescoço no sexo masculino.

Ocupação sexo masculino	Número de pacientes (%)
Lavrador	89 (24,25)
Pedreiro	51 (13,9)
Motorista	41 (11,17)
Aposentado	30 (8,17)
Comerciante	16 (4,36)
Serviços gerais	13 (3,55)
Marceneiro	11 (3)
Pintor	9 (2,45)
Vigia	9 (2,45)
Outros	98 (26,7)

Tabela 3. Ocupação dos pacientes com câncer e cabeça e pescoço no sexo feminino.

Ocupação sexo feminino	Número de pacientes (%)
Do lar	36 (60)
Aposentada	9 (15)
Lavadora	5 (8,3)
Outros	10 (16,7)

Em relação ao consumo de cigarro e álcool, 83,37% são tabagistas, 65,8% são etilistas, 55,27% possuem os dois hábitos e 6,18% não possuem estes hábitos. Nos prontuários não constam as quantidades consumidas.

A Tabela 4 mostra os sítios primários de tumores nos 427 pacientes. A cavidade oral foi a mais representativa, com frequência de 35,37% (151 dos 427 casos).

Tabela 4. Sítio anatômico primário dos pacientes com câncer e cabeça e pescoço.

Sítio anatômico	Número de pacientes (%)
Cavidade oral	151 (35,37)
Laringe	133 (31,15)
Orofaringe	69 (16,15)
Hipofaringe	36 (8,43)
Nasofaringe	8 (1,88)
Sítio primário desconhecido	30 (7,02)

As Tabelas 5, 6 e 7 apresentam o estadiamento dos tumores de acordo com a classificação de tumores malignos (TNM) e sua frequência nos sítios primários de tumor. Em 55 casos, essa informação não constava no prontuário.

Quanto ao grau de diferenciação histológica, houve predominância do carcinoma espinocelular (CEC) em 96,7% dos casos. Também foram detectados outros tipos histológicos, tais como, linfoma não-Hodgkin, carcinoma indiferenciado e outros. (Tabela 8).

De modo geral, as indicações para radioterapia ou cirurgia equilibram-se para os tumores classificados como T1 e T2, entretanto, a maioria dos tumores T3 e T4 requer a terapêutica multimodal geralmente cirurgia mais radioterapia adjuvante. Por outro lado, alguns fatores podem ter influência relativa na escolha da terapêutica, como a idade

Tabela 5. Distribuição dos sítios anatômicos primários do tumor em relação ao TNM (categoria T).

Categoria	Sítio do anatômico	Número de pacientes (%)
T1	Cavidade oral	26 (38)
	Laringe	26 (38)
	Orofaringe	9 (13)
	Hipofaringe	4 (6)
	Nasofaringe	3 (4)
T2	Cavidade oral	39 (48)
	Laringe	27 (33)
	Orofaringe	11 (14)
	Hipofaringe	2 (2)
	Sítio primário desconhecido	2 (2)
T3	Cavidade oral	32 (30)
	Laringe	38 (36)
	Orofaringe	17 (16)
	Hipofaringe	15 (14)
	Nasofaringe	2 (2)
T4	Sítio primário desconhecido	3 (3)
	Cavidade oral	39 (41)
	Laringe	23 (24)
	Orofaringe	21 (22)
	Hipofaringe	10 (11)
Tx	Nasofaringe	1 (1)
	Laringe	2 (9,5)
	Sítio primário desconhecido	1 (4,75)
	Sítio primário desconhecido	18 (85,75)

Tabela 6. Distribuição dos sítios anatômicos primários do tumor em relação ao TNM (categoria N).

Categoria	Sítio anatômico	Numero de pacientes (%)
N0	Cavidade oral	94 (40)
	Laringe	87 (37)
	Orofaringe	31 (13)
	Hipofaringe	15 (6)
	Nasofaringe	4 (2)
N1	Sítio primário desconhecido	2 (1)
	Cavidade oral	25 (42)
	Laringe	13 (22)
	Orofaringe	13 (22)
	Hipofaringe	6 (10)
N2	Sítio primário desconhecido	3 (5)
	Cavidade oral	12 (23)
	Laringe	9 (17)
	Orofaringe	12 (23)
	Hipofaringe	7 (13)
N3	Nasofaringe	3 (6)
	Sítio primário desconhecido	9 (17)
	Cavidade oral	5 (21)
	Laringe	6 (25)
	Orofaringe	2 (8)
Nx	Hipofaringe	3 (13)
	Sítio primário desconhecido	8 (33)
Nx	Laringe	1 (33)
	Sítio primário desconhecido	2 (67)

dos pacientes, uso profissional da voz, tabagismo e etilismo incontroláveis e alguns fatores sócio-econômicos que possam exigir soluções de curta duração. Em nosso serviço são realizados os tratamentos com cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A maioria dos pacientes foi submetida à cirurgia em conjunto com a radioterapia (33,25%).

Para a análise da mortalidade desses pacientes, foi observado que nos 427 casos analisados ocorreram 164 óbitos, não sendo possível levantar as causas de sua maioria por falta de informação nos prontuários.

Tabela 7. Distribuição dos sítios anatômicos primários do tumor em relação ao TNM (categoria M).

Categoria	Sítio anatomico	Numero de pacientes (%)
M0	Cavidade oral	120 (36)
	Laringe	111 (33)
	Orofaringe	54 (16)
	Hipofaringe	23 (7)
	Nasofaringe	6 (2)
M1	Sítio primário desconhecido	19 (6)
	Cavidade oral	1 (25)
	Laringe	1 (25)
	Sítio primário desconhecido	2 (50)
	Cavidade oral	15 (43)
Mx	Laringe	4 (11)
	Orofaringe	4 (11)
	Hipofaringe	8 (23)
	Nasofaringe	1 (3)
	Sítio primário desconhecido	3 (9)

Tabela 8. Diferenciação histológica dos pacientes com câncer e cabeça e pescoço.

Diferenciação histológica	Número de pacientes (%)
Carcinoma espinocelular (CEC)	413 (96,7)
Linfoma não-Hodgkin	3 (0,69)
Carcinoma indiferenciado	3 (0,69)
Outros *	8 (1,92)

* adenocarcinoma, carcinoma adenóide cístico, carcinoma de células claras, carcinoma mucoepitelióide, carcinoma pouco diferenciado, carcinom

DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi observada a predominância de indivíduos na faixa etária de 51 a 70 anos, o que está de acordo com os dados do Serviço de Cabeça e Pescoço do Centro de Oncologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz em Pernambuco, que também relata frequência de 55,82% deste tipo tumoral nessa faixa etária¹⁶.

Em relação ao gênero, os nossos corroboram com os já existentes na literatura que evidenciam maior incidência de neoplasia de cabeça e pescoço no sexo masculino².

Esta doença é relativamente rara em mulheres¹⁷. Particularmente em países em desenvolvimento, os homens são mais afetados que as mulheres¹⁸, embora, nos últimos anos, tenha havido um aumento notável na incidência entre mulheres, que deve ser resultante da mudança nos hábitos tabagistas e etilistas¹². Foi observada uma maior incidência de ocupação profissional relacionada à atividade rural no sexo masculino e nas mulheres predominou as atividades domésticas domiciliares. Em estudo realizado no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis em São Paulo, no sexo masculino predominou a ocupação de pedreiro, enquanto a atividade rural atingiu o sexto lugar. No sexo feminino também predominou a atividade domiciliar, seguida de atividade rural¹⁹. É importante salientar que na atividade rural os indivíduos estão em constante exposição ao sol e em contato com substâncias carcinogênicas o que contribui para o desenvolvimento de câncer^{19,20}. Um estudo realizado no Serviço de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis mostrou que aproximadamente 85% dos pacientes possuem cor da pele branca, tanto do sexo feminino como masculino¹⁹. No presente estudo também se verificou o predomínio da cor branca (90%).

Em nosso estudo a maioria dos pacientes são tabagistas (83,37%) e etilistas (65,8%) o que reforça a associação entre o consumo de álcool e fumo para o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. Vários estudos têm mostrado uma relação consistente do fumo e do álcool com câncer de laringe e cavidade oral^{1,21-23}.

Em relação ao sítio anatômico, em nosso estudo prevaleceu o câncer de cavidade oral, seguido de laringe (35,37 e 31,15%, respectivamente). Estudos epidemiológicos também indicam a ocorrência de 40% dos cânceres de cabeça e pescoço na cavidade oral¹. Este achado parece refletir os hábitos tabagista e etilista dos pacientes, podendo aumentar de duas a três vezes o risco desta doença na cavidade oral^{9,11}.

Em relação ao TNM, 25% dos casos pertencem à categoria T3, 35,65% apresentam comprometimento dos linfonodos e 2% apresentam metástase, mostrando um grau avançado da doença ao diagnóstico. A literatura mostra frequência elevada de câncer de cabeça e pescoço em estágio avançado²⁴, o que está de acordo com os nossos resultados. Um estudo realizado no Brasil, país em desenvolvimento, revela diferenças estatisticamente significantes dessas características quando comparadas àquelas de pacientes provenientes de instituições de países desenvolvidos¹⁷.

O carcinoma espinocelular foi o tipo histológico mais representativo (96,7% dos casos). Estudo realizado em Pernambuco refere o carcinoma espinocelular como o mais freqüente¹⁶. Além disso, a literatura revela que mais de 90% dos casos de câncer de cabeça e pescoço são do tipo carcinoma espinocelular²².

A cirurgia aberta e a radioterapia externa são estra-

tégias fundamentais no tratamento de carcinomas²⁵. Foi observado em nosso estudo o predomínio da associação de radioterapia e cirurgia (33,25%) e também da utilização de somente radioterapia para o tratamento (28,10%). Em estudo, 528 casos de 1010 foram submetidos à cirurgia, 335 foram tratados com cirurgia associado à radioterapia e 67 foram tratados com cirurgia, radioterapia e quimioterapia²⁵. Em nosso estudo, apenas 23 casos foram tratados com cirurgia associado à quimioterapia.

Em relação à mortalidade, encontramos 164 óbitos (38,4%) entre o período de 2000 a 2005. Esta doença caracteriza-se pela agressividade local e pelo alto índice de ocorrência de tumores secundários com uma alta taxa de mortalidade¹⁰.

Populações em alto risco deveriam ser alvos de programas educacionais e de rastreamento. Portanto, o estabelecimento destes programas e destas medidas pode atenuar o resultado em pacientes com câncer oral e diminuir os riscos de desenvolvimento de tumores secundários.

CONCLUSÃO

A análise dos 427 pacientes atendidos neste hospital universitário no período de 2000 a 2005 está de acordo com os dados da literatura que revelam que essa doença é mais freqüente em homens, tabagistas e com idade acima de 40 anos. Os dados clínicos revelam que a maioria dos pacientes tem como sítio primário mais representativo a cavidade oral. A identificação dos fatores de risco aos quais estão submetidos os pacientes poderá viabilizar estratégias para a implementação de programas de prevenção para esta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer and Metastasis Rev* 2005;24:9-17.
2. Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:35-40.
3. Walker DM., Boey G, McDonald LA. The pathology of oral cancer. *Pathology* 2003;35:376-83.
4. Home Page: Instituto Nacional do Câncer. [citado em 2005 Nov]. Disponível em <http://www.inca.gov.br>.
5. Wunsch V. Epidemiologia do câncer de laringe no Brasil. *Sao Paulo Med J* 2004;122:188-94.
6. McMahon S, Chen AY. Head and neck cancer. *Cancer and Metastasis Rev* 2003;22:21-4.
7. Franceshi S, Bidoli E, Herrero R, Munoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: Etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36:106-15.
8. Zender CA, Petruzzelli GJ. Why do patients with head and neck squamous cell carcinoma experience distant metastases: can they be prevented? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:101-4.
9. Iamarrom A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, Wanachantararak SW, Prapayastok S, Jittidecharaks S, et al. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:84-8.
10. Kim ES, Hong WK, Khuri FR. Chemoprevention of aerodigestive tract

-
- cancers. *Annu Rev Med* 2002;53:223-43.
11. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* 2004;40:304-13.
 12. Bradley PJ, Raghavan U. Cancer presenting in the head and neck during pregnancy. *Curr Opin Otolaryngol & Head Neck Surg* 2004;12:76-81.
 13. Lee KJ. *Essential otolaryngology: head e neck surgery*. 8th ed. New Haven (Connecticut): McGraw-Hill; 2003.
 14. Instituto Nacional do Câncer. UICC- União Internacional Contra o Câncer, 2002 - TNM - Classificação de Tumores Malignos 6ª. Edição. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: INCA 2004.
 15. Greene FLPD, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Manual* 6 ed. Springer (NY), 2002.
 16. Antunes AA, Antunes AP. Estudo retrospectivo e revisão de literatura dos tumores dos lábios: experiência de 28 anos. *Rev Bras Cancerologia* 2004;50:295-300.
 17. Carvalho AL, Bruvanesh S, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. *Head Neck* 2004;26:31-8.
 18. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*, WHO International Agency for Research on Cancer, IARC Press, Lyon, 2003.
 19. Carvalho MB, Lenzi J, Lehn CN, Fava AS, Amar A, Kanda JL, Walder F, Menezes MB, Franzi AS, Magalhães MR, Curioni OA, Marcel R, Szeliga S, Sobrinho J, Rapoport A. Características clínico-epidemiológicas do carcinoma epidermóide de cavidade oral no sexo feminino. *Rev. Assoc Med Bras* 2001;47:208-14.
 20. Scully C, Porter S. Oral cancer. *WJM* 2001;174:348-51.
 21. Ahrendt SA, Chown JT, Yang SC, Wu L, Zhang M-J, Jen J Sidransky D. Alcohol consumption and cigarette smoking increase the frequency of p53 mutations in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2000;60:3155-9.
 22. Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent* 2001;49:72-82.
 23. Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer - a brief overview. *Oral Oncol* 2001;37:205-10.
 24. Herchenhorn D, Dias FL. Avanços no tratamento quimioterápico e radioterápico do câncer de cabeça e pescoço. *Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo* 2004;59:39-46.
 25. Filho FSA, Sobrinho JA, Rapoport A, Ferreira NN, Juliano Y. Paradigma da disseminação linfática no carcinoma espinocelular da base de língua. *Rev Col Bras Cir* 2006;33:79-83.
 26. Campos GG, Reis JGC, El Hadj LA, Araújo ML, Mello PP, Melo LFP. Laringectomia frontal anterior: técnica de Tucker. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:171-6.