

# Incidência ambulatorial do câncer de cavidade oral e orofaringe diagnosticado por meio da biópsia precoce

Artigo de Revisão

Recebido em 17/11/2009  
Aprovado em 6/12/2009

*The ambulatory incidence of oral and oropharyngeal cancer diagnose through premature biopsy*

Gisele Maia Siqueira<sup>1</sup>, Ana Cristina da Costa Martins<sup>2</sup>, Jair de Carvalho e Castro<sup>3</sup>, Pierre Fonseca da Costa<sup>4</sup>, Ana Carolina Gonçalves Rebêlo<sup>5</sup>

1) Pós-graduada em Otorrinolaringologia (Médica Fellowship)

2) Doutora em Otorrinolaringologia pela UFRJ (Coordenadora da Pós Graduação da II Enfermaria de Otorrinolaringologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro)

3) Doutor em Otorrinolaringologia pela EPM-UNIFESP (Chefe da II Enfermaria de Otorrinolaringologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro)

4) Pós-graduando do 3º ano em Otorrinolaringologia pela II Enfermaria de Otorrinolaringologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (Pós-graduando do 3º ano em Otorrinolaringologia pela II Enfermaria de Otorrinolaringologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro)

5) Acadêmica do quinto ano de Medicina pela Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro (Acadêmica do 5º ano de Medicina pela Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro)

Instituição: II Enfermaria de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio De Janeiro

Correspondência: Rua São Clemente 185 apt 1506 bloco 01 Botafogo Cep-22260-001 Rio de Janeiro-RJ, Brasil

## RESUMO

**Introdução:** Há uma estimativa que 95% dos tumores orais e de orofaringe sejam carcinoma de células escamosas. Eles se originam da membrana basal da mucosa oral e podem se apresentar como lesões sintomáticas e assintomáticas. A maioria dos carcinomas escamosos começa com uma ulceração superficial progredindo para uma invasão direta de estruturas mais profundas tornando-se uma massa mais firme, imóvel e endurecida. **Objetivos:** Analisar os casos de câncer de cavidade oral e orofaringe atendidos em ambulatório de otorrinolaringologia e alertar os otorrinolaringologistas quanto à prevalência desta afecção e a eficácia do diagnóstico através da biópsia precoce. **Método:** Estudo do tipo transversal realizado através da análise de prontuários dos pacientes atendidos no período de janeiro de 2007 a setembro de 2008 no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro sendo analisados 56 pacientes, com lesões orais e em orofaringe, os quais todos foram submetidos à biópsia. **Resultados:** Foram analisados 56 pacientes com queixas de lesões orais crônicas associadas ou não a fatores de risco para o câncer, dos quais 45(80,4%) apresentaram diagnóstico de carcinoma de células escamosas, e destes, houve uma prevalência de 68,8% pacientes entre 50 e 60 anos. **Conclusão:** Mediante a análise dos resultados obtidos, observa-se a alta prevalência do carcinoma de células escamosas nas lesões orais e de orofaringe com a biópsia precoce, mostrando este procedimento ser de grande eficácia, já que este câncer tem uma localização de fácil acesso para o diagnóstico e tratamento precoce. Houve maior prevalência de homens, da raça negra, com idade entre 50 e 60 anos, que tinham como fator de risco e topografia da lesão mais frequente, o tabagismo e o bordo lateral da língua, assim como na literatura.

**Descritores:** Carcinoma, Oral, Carcinoma escamoso, Biópsia de boca.

## SUMMARY

**Introduction:** Near 95% of the oral and oropharyngeal malignant tumors are squamous cell carcinoma. They ascend from the base membrane in the oral mucosa and can appear as a symptomatic or asymptomatic lesion. Most of the squamous cell carcinoma begin with an ulcerate surface and progress to a direct invasion into deeper structures becoming one stiff mass. **Purpose:** Assessment of squamous cell carcinoma in patients who were attended in the Otorhinolaryngology Clinic and alert the otorhinolaryngologists for prevalence of this disease and the effectiveness of the diagnostic through early biopsy. **Method:** A transversal retrospective study through patients with chronic oral lesions, from January of 2007 to September of 2008 at the Otorhinolaryngology Clinic of Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. There were 56 patients assessed with oral and pharyngeal lesions, all of them submitted to biopsy. **Results:** There were 56 patients with symptoms of chronic oral lesions assessed or not to risk factors. From these patients, 80,4% have been diagnosed with squamous cell carcinoma. Among them, this disease was predominant in the elder ones, where 68,8% between 50 and 60 years old. **Conclusion:** Analysing the results, there is a high prevalence of squamous cell carcinoma in oral and pharyngeal lesions with precocious biopsy, which proved to be of great efficacy for this cancer, since it is easy to locate, allowing premature diagnostic and treatment. There was a higher prevalence in men, blacks, aging between 50 and 60 years old, whose most frequent risk factor was smoking, as found in literature.

**Keywords:** Carcinoma, Oral, Squamous cell carcinoma, Mouth biopsy.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer ainda é a causa de um grande número de mortes em todo o mundo e, talvez esta seja a razão de várias pesquisas realizadas em torno desta doença maligna. Com o avanço da medicina houve um aumento considerável na expectativa de vida da população em geral<sup>23,7</sup>.

Aproximadamente 95% dos tumores malignos da cavidade oral são carcinoma de células escamosas. O carcinoma escamoso se origina da membrana basal da mucosa oral e se apresenta mais comumente como uma úlcera sintomática ou assintomática e esta geralmente progride para uma nodulação exofítica sintomática ou assintomática ou para um tumor com superfície ulcerada.

A maioria dos carcinomas escamosos começa com uma ulceração superficial progredindo para uma invasão direta de estruturas mais profundas tornando-se uma massa mais firme, imóvel e endurecida<sup>28</sup>.

Pacientes com câncer de cavidade oral, particularmente, são mais susceptíveis a desenvolverem novos tumores. A recidiva e o aparecimento de nova lesão primária estão intimamente associados à idade do paciente, ao tamanho e espessura das lesões, ao estadiamento, a diferenciação do tumor, ao tipo de invasão, ao grau de malignidade microscópica e à presença de margens livres<sup>24,26,27</sup>. Quanto à localização primária, estudos indicam que a região anatômica mais comum de envolvimento do carcinoma bucal é a língua.



Figura 1 – Lesão Ulcero vegetante em bordo lateral de língua.



Figura 2 – Lesão eritroplástica em bordo lateral de língua.

As estruturas bucais encontram-se em contato constante com grande variedade de substâncias químicas presentes no ar, na água, nos alimentos, nos medicamentos, nas bebidas e no tabaco. Muitas dessas substâncias químicas são potentes agentes carcinógenos.

Uma das principais formas de prevenção do câncer oral é a eliminação dos fatores de risco envolvidos na sua etiopatogenia. São raros os casos de câncer bucal relacionados exclusivamente a fatores hereditários, familiares, étnicos, apesar de o fator genético exercer papel importante na oncogênese<sup>28</sup>.

Os mais importantes fatores de risco relacionados a essa neoplasia são o tabagismo e o etilismo, os quais apresentam efeitos sinérgicos no desenvolvimento do tumor<sup>15</sup>.

Os consumidores crônicos sofrem um risco relativo para o câncer de boca 8,5 a 9,2 vezes maior do que o grupo não consumidor. Quando existe associação do tabaco e o álcool, o risco para o câncer bucal é potencialmente grande, sendo maior o peso do tabagismo<sup>29</sup>.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo do tipo transversal de pacientes atendidos no período de janeiro de 2007 a setembro de 2008 no Serviço de Otorrinolaringologia da 2ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

Foram analisados 56 pacientes com lesões orais e em orofaringe no referido ambulatório onde todos tinham sido submetidos à biópsia. Foram 39 homens e 17 mulheres com idade média de 50 anos. Os indivíduos do estudo foram separados quanto ao sexo, idade, fatores de risco como tabagismo, etilismo, uso de colutórios e registro das lesões por meio de fotografias antes da biópsia.

O critério de inclusão foi: lesões em boca associadas ou não a fatores de risco.

Os critérios de exclusão foram: pacientes sem lesões em boca mesmo que sintomáticos ou aqueles com diagnóstico pre-estabelecido de malignidade da lesão.

Os procedimentos de biópsia foram realizados por médicos pós-graduandos do Serviço de Otorrinolaringologia sob supervisão após autorização do paciente e seguiram as normas de vigilância e segurança sanitária. Nas lesões intraorais foi feita anestesia local com xilocaína 2% e utilizado como material para biópsia uma pinça do tipo sacabocado. Nas lesões de orofaringe mais inferiores foi feita anestesia tópica com spray de xilocaína 2% ou 10% associado ao uso de uma fibra ótica de 70° como guia. O material removido era colocado em formol tamponado a 10% e encaminhado para análise histopatológica.

Neste trabalho não foram analisados o tratamento e o seguimento do paciente após o diagnóstico de câncer, pois estes foram encaminhados a um hospital oncológico de referência.

## RESULTADOS

Foram analisados 56 pacientes com queixas de lesões orais crônicas associadas ou não a fatores de risco para o câncer. Todos foram submetidos à biópsia. Destes 56 pacientes, 45

(80,4%) tiveram o diagnóstico de carcinoma escamoso e em 11 (19,6%) resultado negativo para o carcinoma.

Em 45 pacientes com diagnóstico de carcinoma foi estudada sua relação com a idade, sexo, raça, fatores de risco como tabagismo, etilismo, uso de colutórios e a topografia da lesão.

## DISCUSSÃO

O câncer de cavidade oral e orofaringe é o 6º tipo de câncer mais comum do mundo<sup>31,41,44</sup> sendo o carcinoma de células escamosas o tumor maligno mais frequente de cabeça e pescoço<sup>12,33</sup> abrangendo 95% dos carcinomas malignos de cavidade oral e orofaringe<sup>3,43</sup>

Neste estudo, em relação à idade, houve uma prevalência de pacientes entre 50 e 60 anos de idade 31 (68,8%) sendo seguido pelos pacientes com idade acima de 70 anos 6 (13,3%), entre 40 e 50 anos 4 (8,8%) e entre 60 e 70 anos 4 (8,8%). A idade avançada tem sido descrita como um fator de risco para muitas formas de câncer, pois permite a exposição longa a carcinógenos e dano potencial para o DNA da célula. A maioria dos pesquisadores reporta que 90% dos cânceres de cavidade oral e orofaringe ocorrem em indivíduos com mais de 40 anos tendo 65 como a média<sup>28,35-38</sup>. A média no estudo em questão foi de 55 anos e todos os pacientes tinham mais de 40 anos.

Em relação ao sexo, 33(73,3%) eram masculinos e 12(26,6%) eram femininos e em relação à raça 33(73,3%) eram negros e 12(26,6%) eram brancos mostrando a prevalência masculina e de negros como na literatura. Os homens estão mais predispostos a desenvolver câncer do que as mulheres. Levantou-se uma estimativa quanto a sexo e raça e foi observado que nos homens brancos a média foi de 556,4/100.000 e nas mulheres brancas foi de 429,3/100.000; para homens negros foi de 682,6/100.000 e nas mulheres negras foi de 398,5/ 100.000<sup>28</sup>. Este estudo constatou uma alta incidência de homens e negros com carcinoma de cavidade oral e orofaringe.

É importante destacar que as estatísticas de incidência de câncer de cavidade oral em mulheres estão se aproximando a dos homens e que as mulheres que apresentaram câncer de orofaringe com idade mais jovem tinham uma alta incidência de fumo e história positiva para alcoolismo<sup>4,28</sup>.

Ao que se refere à classe social, 36 pacientes (80%) eram de baixo nível sócio econômico, fato que evidencia a pouca instrução e má higiene bucal.

Quanto aos fatores de risco associados, foi encontrado a prevalência aumentada de câncer de cavidade oral e orofaringe em 22 tabagistas (48,8%) e nos pacientes que fazem associação do tabagismo e etilismo foi encontrado a prevalência em 18 destes (40%). Pesquisou-se ainda, o uso de colutórios, entretanto, nenhum paciente fazia o uso destes, provavelmente pelo fato de que a maioria dos casos estudados encontrava-se em classe econômica mais baixa. Não foram encontrados pacientes que tinham apenas o fator etilismo isolado e 5 pacientes (11,1%) não tinham os fatores de risco em questão associado à lesão.

Há evidência segundo a literatura, que o tabaco e o álcool são importante no desenvolvimento do câncer de cavidade oral

e orofaringe<sup>19,31,32</sup> e o risco de desenvolvê-lo é aumentado em 15 vezes a mais do que naquelas pessoas que nunca fumaram ou beberam. O fumo oferece maior risco quando combinado ao álcool devido ao seu sinergismo<sup>9,31</sup>. Outros fatores de risco são mencionados como: infecções virais associadas, infecções por fungos como a candidíase, estado imunológico debilitado, alterações genéticas, atividades sexuais, exposição ocupacional, doenças sistêmicas, saúde dental, estado socioeconômico e nutrição. Deve ser enfatizado que o câncer pode ocorrer com ou sem um fator de risco relativo e que nenhum pode isoladamente causar câncer<sup>28</sup>.

Quanto ao tipo histopatológico o estudo em questão mostrou que dos 56 pacientes que chegaram ao serviço com queixa de lesão em cavidade oral ou orofaringe quando biopsiados, 45 destes (80,4% ) apresentaram carcinoma de células escamosas e em 11 (19,6%) o resultado foi negativo para carcinoma. Na literatura, o carcinoma de células escamosas apresenta prevalência alta, fato também observado neste estudo, onde a porcentagem de acometimento foi de 80,4%.

É importante frisar que a maioria dos pacientes do estudo eram assintomáticos 30 (66,6%) e que foram encaminhados ao Serviço de Otorrinolaringologia por apresentarem lesões orais crônicas ou por perceberem que existia em si uma lesão oral. Dos pacientes sintomáticos, 15 (33,3)% apresentavam pelo menos um dos sintomas: odinofagia, sialorréia, trismo ou um dos sinais: mau estado de higienização bucal, emagrecimento, adenomegalia cervical, língua saburrosa com candidíase oral e placas leucoplásticas, eritroplásticas ou ulceração.

O carcinoma escamoso se origina da membrana basal da mucosa oral e se apresenta mais comumente como uma úlcera sintomática ou assintomática e esta, geralmente progride para uma nodulação exofítica sintomática ou assintomática ou para um tumor com superfície ulcerada e sua maioria começa com uma ulceração superficial progredindo para uma invasão direta de estruturas mais profundas tornando-se uma massa mais firme imóvel, endurecida<sup>28</sup>.

Estes cânceres apesar de terem uma localização favorável ao diagnóstico sendo de fácil acesso para dentistas e médicos, não são detectados cedo o bastante para um tratamento eficaz, pelo fato das lesões orais e em orofaringe terem aparência semelhante a de lesões não cancerígenas. Os programas de controle do câncer são baseados na premissa de que o diagnóstico precoce aumenta a sobrevida e diminui a mortalidade<sup>22,31</sup>. No estudo em questão foi observado que os locais mais frequentemente acometidos foram o bordo lateral de língua 10 (22,2 %), amígdala 9 (20%), face faríngea de epiglote e palato mole com a mesma porcentagem 7 (15,5%), base de língua 6 (13,3%), triângulo retromolar 5 (11,1%), região jugal 4 (8,8%) e valécula 1 (4%).

Estudos epidemiológicos mostram que a incidência do câncer oral e de orofaringe varia consideravelmente entre as diferentes partes do mundo, sendo a topografia da lesão bastante variável. A alta incidência é encontrada no continente asiático e a incidência mais baixa é vista no leste europeu e América do Norte<sup>6,23,31</sup>. Os locais topográficos mais frequentemente acomete-

tidos nos países do leste são a região ventral e lateral da língua e assoalho de boca em 50% dos casos<sup>7,31</sup>. Outros lugares afetados são a região jugal, trígono retromolar, gengiva, palato mole e menos comum a região ventral da língua e palato duro<sup>47</sup>.

## CONCLUSÕES

Este estudo corrobora a frequência de lesões em cavidade oral e orofaringe com alto potencial de malignidade atendidos ambulatorialmente.

Foi possível observar que houve maior prevalência de câncer de cavidade oral e de orofaringe em homens negros com idade entre 50 e 60 anos e que tinham, como fator de risco mais frequente, o tabagismo, assim como na literatura.

Mediante a análise dos resultados obtidos, observou-se à alta prevalência do carcinoma de células escamosas nas lesões orais e de orofaringe com a biópsia precoce, mostrando este procedimento ser de grande eficácia, já que este câncer tem uma localização de fácil acesso para o diagnóstico e tratamento precoce.

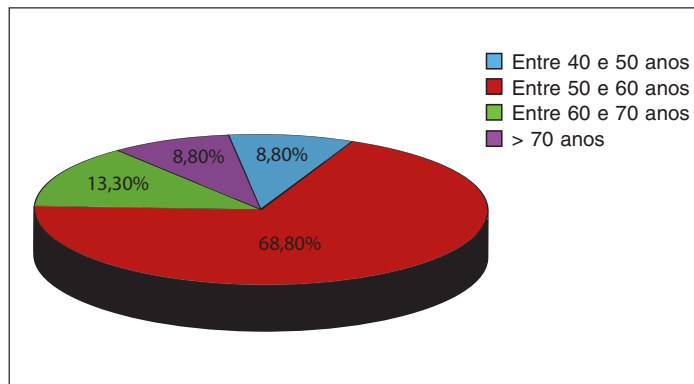


Gráfico 1 – Distribuição segundo a idade nos pacientes com carcinoma de células escamosas.

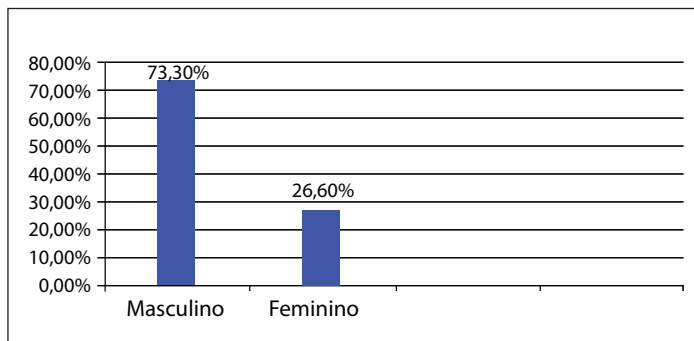


Gráfico 2 – Distribuição segundo o sexo nos pacientes com carcinoma de células escamosas.

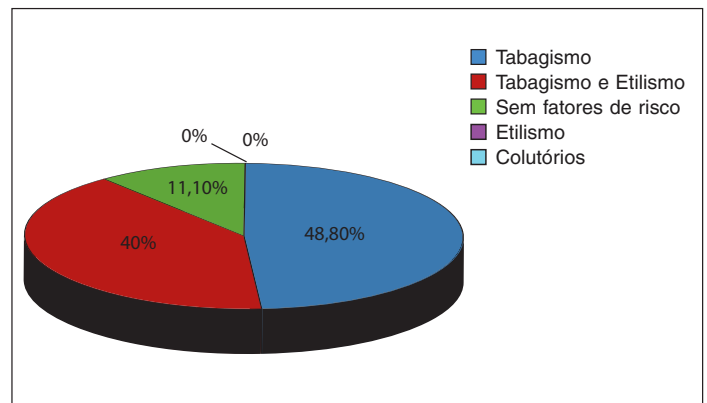


Gráfico 3 – Distribuição segundo os fatores de risco nos pacientes com carcinoma de células escamosas.

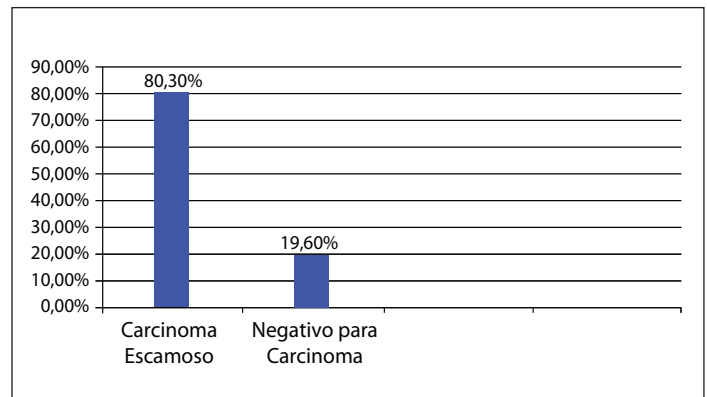


Gráfico 4 – Distribuição quanto à positividade para o câncer

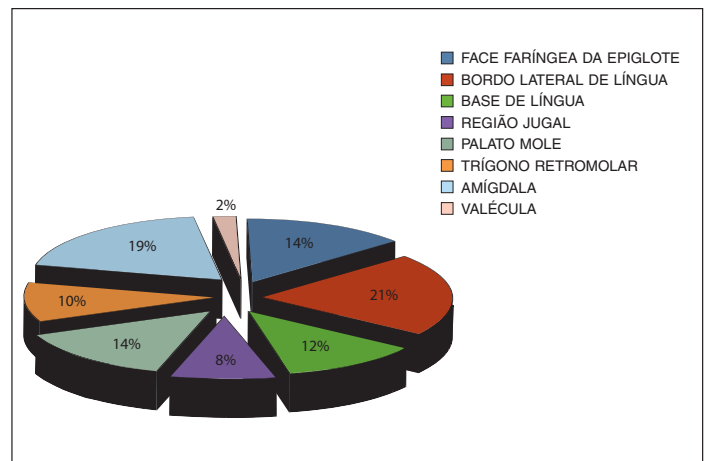


Gráfico 5 – Distribuição segundo a localização das lesões nos pacientes com carcinoma de células escamosas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AUGUSTO, T.A.. Medidas Preventivas do Câncer Bucal-Revisão de Literatura. Prêmio Colgate Profissional-Prevenção na área de saúde bucal. Campinas, 2007.
2. AXÉLL, T.; *et al.* International collaborative Group on Oral White Lesions. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden; *J Oral Pathol Med*, 25:49-54, 1996.
3. BERNIER, J.; DOMENGE, C.; OZSAHIN, M.; *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350(19):1945-1952, 2004.
4. BOER, M.F.; SANDERSON, R.J.; DAMHUIS, R.A.; *et al.* The effects of alcohol and smoking upon the age, anatomical sites and stage in the development of cancer of the oral cavity and oropharynx in females in the south west Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 54: 177-179, 1997.
5. BEERKEN, S.W.; *et al.*, T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head Neck*, 2: 124-30, 1999.
6. BOYLE, P.; *et al.* Recent advances in epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 4:471-477, 1992.
7. BOYLE, P. Epidemiology of mouth cancer in 1989: a review. *J R Soc Med*, 83:724-730, 1992.
8. BRUNIN, F.; *et al.* J Cancer of the base of the tongue: past and future. *Head Neck*, 21(8): 751-9, 1999.
9. BUNDGAARD, T.; BENTZEN, S.M.; WILDT, J. The prognostic effect of tobacco and alcohol consumption in intra oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer Oral Oncol*, 30(B):323-328, 1994.
10. CAPLAN, G.A.; BRIGHAM, B.A.. Marijuana smoking and carcinoma of the tongue. Is there an association? *Cancer*, 66(5): 1005-6, 1990.
11. COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Neoplasia. *Patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan, 6ª Edição, 8: 233-95, 2000.
12. DAMMANN, F.; *et al.* Rational Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: Comparative Evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET 8. *AJR*, 184:1326-1331, 2005.
13. DHAR, P.K.; MENG, T.C.; SOMANI, S.. Identification of risk factors for specific subsites within the oral and oropharyngeal region - a study of 647 cancer patients. *Indian J. Cancer*, 37(2/3):114-22, 2000.
14. *Estimativas 2008, Incidência de câncer no Brasil*, INCA. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>. Acesso em: 08/01/2009
15. FRANZI, S.; RAPOPORT, A.; AMAR, A.. Evolution of patients with 3 squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract. *Sao Paulo Med J*, 121(4):155-158, 2003.
16. GERVASIO, O.L.. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. *Braz. dent. J*, 12(1): 57-61, 2001.
17. GORLIN, R.J.; GOLDMAN, H.M.. Thoma's Oral Pathology. 6a. ed., St. Louis: Mosby, 2: 819-60, 1970.
18. GUPTA, P.C.; *et al.* An epidemiologic assessment of cancer risk in oral precancerous lesions in India with special reference to nodular leukoplakia. *Cancer*, 63:2247-52, 1989.
19. GUPTA, P.C.; *et al.* Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesion in a 10 year follow-up study of 12212 users. *Oral Dis*, 1:54-58, 1995.
20. HIROTA, S.K.; MIGLIARI, D.A.; SUGAYA, N.N.. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem - Relato de caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*, 81(3):251-4, 2006.
21. HOLMES, J.D.. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg*, 61: 285-91, 2003.
22. IBRAHIM, S.O.; JOHANESSEN, A.C.; IDRIS, A.M.. Immunohistochemical detection of p53 in non malignant and malignant oral lesions associated with snuff dipping in the Sudan and Sweden. *Int J Cancer*, 68:749-753, 1999.
23. JOVANOVIĆ, A.. Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in Netherlands; an epidemiological study of 740 patients. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*, 21:149-152, 1993.
24. KUROKAWA, H.. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck*, 24(8): 731-6, 2002.
25. LEE, J.J.; *et al.* Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral and Maxillofacial Pathol*. 104(2), 2007.
26. LO, W.L.; *et al.* Outcomes of oral squamous cells carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 61(7):751-8, 2003.
27. MANUEL, S.; *et al.* Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 32(2):167-73, 2003.
28. MCDOWELL, J.. An Overview of Epidemiology And Common Risk Factors For Oral Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngology Clinics Of North America*, 39(2): 2006.
29. MELO JÚNIOR, E.J.; *et al.* Prevalência de 50 casos de carcinomas de língua encontrados na cidade de Bauru entre 1996 e 2002 - Serviços de Cirurgia e Traumatologia BMF e Cabeça e Pescoço do HB da AH de Bauru (Trabalho de monografia realizado para a conclusão do curso de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial ). Associação Hospitalar de Bauru, 2006, 511-540
30. MIGNOGNA, M.D.; FEDELE, S.; RUSSO, L.L.. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *Eur J Cancer Prev*, 13:139-142, 2004.
31. NATHEER, H.; AL-RA, W.I.; NAZAR, G.. Talabani. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a case series analysis of clinical presentation and histological grading of 1,425 cases from Iraq. *Clin Oral Invest*. 2007.
32. OGDEN, G.R.; WIGHT, A.J.. Etiology of oral cancer, alcohol beverages. *J Oral Maxillofac Surg*, 36:247-251, 1998.
33. PARKER, S.L.; TONG, T.; BOLDEN, S.. Cancer statistics 1996. *Cancer J Clin*, 46:5-27, 1996.
34. REIBEL, J.. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14:47-62, 2003.
35. RIES, L.; EISNER, M.P.; KOSARY, S.L.. SEER cancer statistics review. EDWARDS BK, EDITOR. *National Cancer Institute*; 1975-2002.
36. SHIBOSKI, C.H.; SHIBOSKI, S.C.; SILVERMAN, S.. Trends in oral cancer rates in United States, 1973-1996. *Com Dent Oral Epidem*, 28:249-256, 2000.
37. SILVERMAN S Jr. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer*, 62: 1796- 1799, 1988.
38. SILVERMAN, S.. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancer. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc*, 132:7S-11S, 2001.
39. SILVERMAN, S.. *American cancer society Atlas of clinical oncology. Oral cancer*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, 1-2, 2002.
40. SOCIEDADE BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA. *Tratado de Otorrinolaringologia* 1(54) - doenças. São Paulo: Ed. Roca, 2003.
41. SOARES, A.H.. *Manual de Câncer Bucal. CROSP*; 01-61, 2005.
42. SPIRO, R.H.. Squamous cancer of the tongue. *L aug*, 35(4): 252-6, 1985.
43. STAMBUCK, H.; *et al.* Oral Cavity and Oropharynx Tumors. *Radiologic Clinics Of North America*, 45(1), 2007.
44. THE WORLD HEALTH REPORT (1997) Conquering suffering, enriching humanity (executive summary). *WHO*, Geneva.
45. THE WORLD HEALTH REPORT (2006) Working Together for Health. *WHO*, Geneva.
46. VAN DER WALL, I.; *et al.* Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Eur J Cancer Oral Oncol*, 33B:291-301, 1997.
47. WARNAKULASURIYA, KAAS.; JOHNSON, N.W.. Sensitivity and specificity of Orascan R toluidine blue mouth rinse in the detection of oral cancer and precancer. *J Oral Pathol Med*, 25:97-104, 1996.