

Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Boca

*Sociedade Brasileira
de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*

Elaboração Final: 30 de maio de 2001

Autoria: Rapoport A, Kowalski LP, Herter NT, Brandão LG,
Walder F



DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Reunião consensual para elaboração de texto com inclusão de citações bibliográficas a partir da colaboração de especialistas indicados pela Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

- 1- Detecção de lesões pré-invasivas da boca^{1,2}(**B**);
- 2- Diagnóstico, estadiamento TNM e indicação terapêutica;
- 3- Seleção de pacientes para terapias adjuvantes e neoadjuvantes³(**B**).

PROCEDIMENTOS:

- Prevenção e rastreamento do câncer de boca em populações assintomáticas;
- Diagnóstico e tratamento de lesões pré-invasivas;
- Estadiamento;
- Seleção de casos para tratamento clínico e radioterápico;
- Tratamento definitivo;
- Seguimento pós terapia;
- Tratamento das recidivas.

EVOLUÇÃO E DESFECHOS:

- 1- Redução da mortalidade por câncer de boca (para procedimentos de rastreamento);
- 2- Recidivas loco-regionais e à distância pós-tratamento;
- 3- Sobrevida global livre de doença.



RECOMENDAÇÕES GERAIS QUANTO À PREVENÇÃO, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

O câncer de boca é mais freqüente em indivíduos do sexo masculino e da faixa etária acima dos 50 anos, apesar do acentuado aumento da incidência nas mulheres e em jovens. Os principais fatores de risco são o consumo de tabaco e de bebidas alcoólicas, associados ou não a trauma crônico, má higiene oral, baixo consumo de caroteno e história familiar de câncer^{4,5}(B), determinando a presença de lesões pré-malignas como a leucoplasia e a eritroplasia e o carcinoma in situ^{1,2}(B), ao lado do diagnóstico tardio da doença^{6,7}(B).

TUMORES DO ANDAR INFERIOR DE BOCA

As neoplasias malignas do andar inferior de boca, geralmente são ulceradas ou nodulares, de crescimento progressivo e indolor nas fases iniciais, causando uma série de sintomas conseqüentes à invasão de estruturas adjacentes, sendo as mais freqüentes: A1) lesão ulcerada ou nodular de crescimento progressivo, geralmente única e indolor nas fases iniciais. A2) dor, perdas dentárias, sialorréia, trismo, sangramento, disfonia, linfadenopatia cervical e emagrecimento nas fases tardias⁸(B).

Torna-se fundamental no diagnóstico da neoplasia maligna, o exame cuidadoso das mucosas da cavidade oral e das vias aerodigestivas superiores, permitindo a determinação de lesões sincrônicas e metacrônicas. A confirmação diagnóstica somente é possível através da biópsia prévia ao tratamento, devendo-se evitar investigações diagnósticas demoradas e onerosas que apenas retardam o início do tratamento⁹(B). Para a maioria dos casos, biópsia incisional e um RX de tórax são suficientes para confirmação diagnóstica e estadiamento. Para tumores situados próximos à mandíbula, é obrigatório o estudo radiográfico ósseo através da radiografia panorâmica e da tomografia computadorizada. Os demais exames como a cintilografia óssea, ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética do abdome são dispensáveis na rotina para o estadiamento^{10,11}(C). Somente devem ser indicados para os casos (raros) em que exista real suspeita clínica de metástases para locais específicos¹²(A)^{9,13-19}(B).

Estadiamento feito através do TNM (estadiamento clínico) da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e do American Joint Committee (1997)²⁰(D).



CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

- T - tumor primário
- T_x - tumor não pode ser avaliado
- T0 - não há evidências de tumor primário
- Tis - carcinoma “in situ”
- T1 - tumor até 2cm em sua maior dimensão
- T2 - tumor maior que 2cm até 4cm em

sua maior dimensão

- T3 - tumor maior que 4cm em sua maior dimensão
- T4 - tumor que invade estruturas adjacentes; como: músculos e ossos

ESTADIAMENTO CLÍNICO

Estadiamento clínico

Estadio I	T1	NO	MO
Estadio II	T2	NO	MO
Estadio III	T3	NO	MO
	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
Estadio IVa	T3	N1	MO
	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
Estadio IVb	Qualquer T	N2	MO
	Qualquer T	N3	MO
Estadio IVc	Qualquer T	Qualquer N	MI

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

O tratamento deve ser adequado às necessidades de cada caso em particular, tendo por base os resultados esperados de tempo e qualidade de sobrevivência. Cada vez mais o paciente tem participado da decisão terapêutica após esclarecimento dos riscos e benefícios de cada uma das alternativas de tratamento. Para carcinomas espinocelulares do estadio clínico I, as taxas de sobrevivência em 5 anos obtidas com tratamento cirúrgico ou com radioterapia são semelhantes²¹(B). Nesses casos, a

escolha do método de tratamento depende das expectativas do paciente e dos resultados funcionais que podem ser alcançados. A radioterapia, apesar de oferecer o mesmo resultado oncológico, associa-se a complicações importantes a longo prazo como a xerostomia, cáries de irradiação, osteoradionecrose¹⁰(D). Prefere-se a cirurgia nestes casos. Para tumores do estadio II, opta-se pela cirurgia, enquanto para os tumores mais avançados (estádios III e IV) ressecáveis associa-se a cirurgia à radioterapia¹⁰(B).



As cirurgias incluem ressecções do tumor primário com margens tridimensionais satisfatórias associadas a tratamento do pescoço (de indicação terapêutica ou eletiva). Para os casos com linfonodos cervicais metastáticos sempre se associa o esvaziamento cervical radical (clássico ou modificado). Em casos de tumores com alto risco de metastatização (risco de falso-negativos superior a 20%) mas sem metástases clinicamente detectáveis indica-se tratamento eletivo do pescoço. Nesses casos utilizam-se os esvaziamentos cervicais seletivos do tipo supra-omo-hióideo²²(A). O tratamento de tumores da cavidade oral teve grande impulso com o desenvolvimento de retalhos miocutâneos e reconstruções com enxertos microcirúrgicos revascularizados ampliaram as possibilidades de reabilitação após grandes ressecções com segurança e permitem reconstrução de grandes defeitos em um único tempo cirúrgico. A radioterapia pós-operatória é indicada para os casos com margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas, linfonodos histologicamente positivos, embolização vascular neoplásica, infiltração perineural e em todos os casos de tumores dos estadios clínicos III e IV²³(A) ²⁴(C).

O tratamento convencional por radioterapia consiste em 5 frações semanais de 180 a 200 cGy, durante 6 a 7 semanas, (dose total de 6000 a 7000 cGy) incluindo o tumor primário com margem de segurança e os campos cervicais (bilateralmente) nos casos de alto risco de metastatização. Considerando-se que a dose

necessária para o controle da maioria dos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço aproxima-se da dose tolerada pelos tecidos normais, fontes radioativas podem ser inseridas para prover irradiação em doses elevadas no tumor primário e nas margens, com menor dose nos tecidos adjacentes (braquiterapia). Esta modalidade de tratamento é melhor indicada para pacientes portadores de lesões bem delimitadas e acessíveis, ou doença residual mínima após ressecção. A braquiterapia em altas taxas de dose (“high dose”) é um método de tratamento que apresenta as vantagens de rapidez na aplicação e não necessidade de internação hospitalar. Restaurações e exodontias devem ser feitas previamente à radioterapia. Durante o tratamento é fundamental que o paciente mantenha rigoroso cuidado dentário, incluindo a aplicação de flúor^{2,25}(B).

Para o tratamento de casos avançados pode-se associar radioterapia convencional e quimioterapia sistêmica. Células resistentes à radioterapia podem tornar-se sensíveis na presença de quimioterápicos, particularmente a cisplatina e o paclitaxel²⁴(C). Pacientes com metástases pulmonares sem evidência de neoplasia em outros locais devem ser submetidos a toracotomia, independentemente do número de metástases e do intervalo livre de doença. Além disso, no caso de nódulo pulmonar isolado existe a possibilidade de tratar-se de uma segunda neoplasia primitiva originada em pulmão²⁶(B).



Tratamento do tumor primário:

Local do tumor	T1	T2	T3	T4
Gengiva Inferior	Alveolectomia	Pelvemandibulectomia marginal	Pelvemandibulectomia marginal ou seccional	Pelvemandibulectomia marginal ou seccional
Região jugal	Ressecção ampla	Ressecção ampla	Ressecção ampla	Ressecção ampla
Soalho bucal	Pelvectomia	Pelveglossectomia ou pelvemandibulectomia marginal	Pelveglossectomia ou pelveglossomandibulectomia marginal ou seccional	Pelveglossectomia ou pelveglossomandibulectomia marginal ou seccional
Língua (oral)	Glossectomia parcial	Glossectomia parcial ou hemiglossectomia	Pelveglossectomia ou pelveglossomandibulectomia marginal ou glossectomia subtotal ou glossectomia quase total	Pelveglossectomia ou pelveglossomandibulectomia marginal ou seccional ou glossectomia subtotal ou glossectomia quase total ou total
Área Retromolar	Ressecção ampla	Operação retromolar modificada	Operação retromolar clássica ou ampliada	Operação retromolar clássica ou ampliada

Pode-se resumir o tratamento dos tumores do andar inferior da boca da seguinte maneira^{3, 8,12,20,27} (A)²⁸ (D), na tabela acima:

Pacientes sem condições clínicas para tratamento cirúrgico, portadores de tumores irresssecáveis (metástases cervicais fixas) ou que não aceitam tratamento cirúrgico podem ser

tratados por radioterapia^{8,12,20,27} (A)²⁸ (D).

NEOPLASIAS PRIMÁRIAS MÚLTIPLAS

O risco de tumores primários múltiplos em vias aerodigestivas superiores em pacientes tratados por um primeiro tumor é dez vezes maior que o apresentado pela população geral sem câncer. Definimos como neoplasias primárias

Tratamento do Pescoço:

Estadio do tumor	Tipo de esvaziamento cervical
T1 NO	Não
T2-4 NO	Supra-omo-hióideo
Qualquer T1-4 N1-2b ou N3	Radical ou radical modificado associado a supra-omo-hióideo contralateral
Tumor ultrapassando a linha média T1-4 N1-2b ou N3	Radical ou radical modificado a supra-omo-hióideo contralateral
Qualquer T1-4 N2c	Radical bilateral



múltiplas aquelas que corresponderam aos seguintes critérios: cada tumor deve apresentar características de malignidade definidas; cada tumor deve ser distinto; a possibilidade de que um tumor seja metástase do outro deve ser excluída. De acordo com a época do diagnóstico da segunda neoplasia, os tumores são classificadas como sincrônicas (diagnosticadas com intervalo de até 6 meses) ou metacrônicas (diagnosticadas com intervalo superior a 6 meses). O uso rotineiro de endoscopia tríplice (laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia) deve ser realizada particularmente nos pacientes com tumores iniciais (estadio clínico I e II)¹⁵(B).

TRATAMENTO DE RESGATE

Cada caso de recorrência da neoplasia deve ter sua terapêutica planejada individualmente, levando-se em consideração critérios de operabilidade e ressecabilidade. Ainda que potencialmente ressecáveis, as recorrências não são operadas nos casos em que simultaneamente forem diagnosticadas metástases a distância. Quando a decisão inclui tratamento cirúrgico, o procedimento deve ser radical, com amplas margens de segurança. Deve-se considerar a possibilidade de associação da braquiterapia em casos previamente submetidos a radioterapia. A quimioterapia sistêmica somente deve ser considerada uma opção para os casos não tratáveis por cirurgia ou radioterapia com intenção curativa²⁹(A)³⁰(D).

SEGUIMENTO DOS CASOS

O acompanhamento dos pacientes deve ser realizado em consultas ambulatoriais, mensais no primeiro semestre após a operação ou radioterapia, e bimestrais no segundo. Do segundo ao terceiro ano, as consultas passam a ser trimestrais; do quarto ao quinto ano, semestrais; após o quinto ano, passam a ser feitas anualmente. Nessas consultas avaliam-se os

pacientes clinicamente, incluindo de forma sistemática: a oroscopia, a laringoscopia indireta e a palpação do pescoço. Anualmente, indicamos raio-X de tórax em todos os casos. Na presença de sintomas respiratórios, tais como dispnéia e/ou dor torácica, o raio-X de tórax, seguido ou não de tomografia computadorizada e/ou broncoscopia, é indicado em qualquer época. Dores ósseas ou articulares indica estudo radiológico das áreas suspeitas^{7,31}(B).

TUMORES DO ANDAR SUPERIOR DA BOCA

O estadio e a histologia dos tumores irão determinar a extensão da ressecção. O exame físico preciso é muito importante e a avaliação diagnóstica muitas vezes deverá incluir exames como a tomografia computadorizada para a melhor avaliação das estruturas invadidas pela neoplasia. Para estes tipos de tumores ainda existe a necessidade da presença de uma equipe multidisciplinar, que inclui dentista, protético, fonoaudiólogo e em alguns casos o cirurgião plástico^{18,32}(C).

O tratamento do câncer de palato duro é cirúrgico^{1,14,17}(B) e lesões superficiais podem ser tratadas com a ressecção simples da mucosa e cicatrização por segunda intenção. Lesões que se estendem ao alvéolo devem ser tratadas com alvelectomia ou ressecção parcial da infra-estrutura, dependendo do tamanho e da localização do tumor. Uma prótese obturadora é a melhor forma de reconstrução deste tipo de falha cirúrgica, quando há a necessidade de ressecção óssea. Para lesões muito grandes, pode ser necessário associar a ressecção da meso-estrutura e até da supra-estrutura, que pode incluir a exanteração da órbita. Nesses casos, é necessário a utilização de enxertos livre de pele, retalhos pediculados ou microcirúrgicos para a reconstrução do defeito cirúrgico^{1,14,17}(B).



O câncer de palato duro apresenta uma baixa incidência de metástases regionais, então o esvaziamento cervical só será necessário na presença de doença metastática linfonodal^{11,14,17}(B).

A radioterapia será indicada nos casos que apresentem margens cirúrgicas comprometidas pela neoplasia ou na presença de linfonodos cervicais concomitante à radioterapia 5 a 6.000 cGy, dependendo do caso^{3,10,11,23,24,33}(A).

TUMORES DA MUCOSA JUGAL

São tumores relativamente raros, porém ocorrem com extrema frequência em alguns países como a Índia, onde o câncer oral é a neoplasia mais frequente, em razão de hábitos locais como o de mascar betel e o de fumar invertido. Esta combinação aumenta a incidência de carcinoma espinocelular de boca em cerca de 4 a 15 vezes³²(D).

Para lesões T1 e T2, tanto o tratamento cirúrgico quanto o radioterápico são equivalentes³²(D). A cirurgia, para lesões pequenas, consiste da ressecção primária da lesão com fechamento primário ou através da utilização de enxerto livre de pele. Para tumores mais avançados há a necessidade de uma ressecção tridimensional e poderão ser utilizados retalhos locais ou a distância para a reconstrução do defeito cirúrgico. Se houver comprometimento da mandíbula, do maxilar ou da pele, estas estruturas deverão ser ressecadas e a reconstrução será realizada com retalhos pediculados ou retalhos microcirúrgicos¹⁸(C). Deve ser dada uma atenção especial ao possível envolvimento do ducto de Stensen que pode levar ao aparecimento de tumor fora das margens de ressecção da lesão.

A incidência de metástase regional nos tumores da mucosa jugal é baixa e a indicação de

esvaziamento cervical está relacionada à presença de linfonodo clinicamente metastático²⁵(B).

A radioterapia será indicada nos casos onde houver comprometimento de margens cirúrgicas ou presença de linfonodos com doença metastática. Para os pacientes que apresentem trismo, pode ser necessária a realização de uma tomografia computadorizada antes da cirurgia para avaliar um possível comprometimento da carótida e de estruturas da base do crânio, que podem eventualmente contra-indicar o tratamento cirúrgico^{10,11,24}(A).

CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LÁBIO^{34,35}(B)

GENERALIDADES:

Incidência: 1,8:100.000(EUA).

Faixa etária preferencial: 50 a 70 anos de idade.

Sexo: masculino (95%).

Locais mais frequentes: comissura (1%), lábio superior (2% a 8%) e lábio inferior (91% a 97%).

Disseminação metastática linfonodal: respectivamente 10% e 20% no tumor primário de lábio inferior e comissura e de 5%, 50% e 70% nas lesões T1, T2 e T3.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO:

- Extirpação de todo o tecido comprometido por câncer em ambos os locais: primário (lábios) e linfonodos regionais;
- Manutenção da competência oral em termos de fala, mastigação e retenção de saliva;
- Manutenção satisfatória da estética labial com reconstrução adequada;
- Permissão da reabilitação precoce e retorno das atividades habituais.



INDICADORES PROGNÓSTICOS

DESFAVORÁVEIS:

- Tumores primários maiores do que 3 cm;
- Presença de linfonodo metastático cervical;
- Recidiva tumoral;
- Invasão perineural;
- Invasão mandibular;
- Lesões histologicamente pouco diferenciadas;
- Lesões de comissura.

SOBREVIDA (SV) EM 5 ANOS:

- Tumores menores do que 2 cm: SV maior do que 90%;
- Tumores maiores e que envolvam a mandíbula: SV menor do que 50%;
- Linfonodos maiores do que 6 cm ou metastáticos bilateralmente, ou com invasão perineural: SV de 33%.

TRATAMENTO:

- Tratamento da lesão primária;
- Conduta quanto aos linfonodos cervicais;
- Reconstrução.

LESÕES DE LÁBIO INFERIOR:

- Lesões até 1/3 do lábio: fechamento primário;
- Lesões de 1/3 a 2/3 do lábio: fechamento à custa de rotação de

retalhos (ex: Karapandzic, Estlander, Abbé, Bernard);

- Lesões maiores do que 2/3 do lábio: fechamento à custa da confecção de retalhos tais como: Burow, Bernard, Karapandzic, nasolabiais, a distância ou microcirúrgicos.

LESÕES

DE LÁBIO SUPERIOR:

- Lesões até 1/3 do lábio: fechamento primário;
- Lesões de 1/3 a 2/3 do lábio: fechamento à custa de rotação de retalhos (ex: Karapandzic, Estlander, Abbé);
- Lesões maiores do que 2/3 do lábio: fechamento à custa da confecção de retalhos especiais, tais como: Webster, Dieffenbach, nasogeniano, frontais, a distância ou microcirúrgicos.

OBSERVAÇÕES:

- Na abordagem padrão, a exérese da lesão primária deverá ter margens de segurança de 10 mm e ser submetida a vários “cortes” intraoperatórios de congelação;
- Deverá ser feita a mucosectomia labial quando houver carcinoma superficial invasivo ou câncer *in situ* da mucosa labial, bem como na presença de lesões pré-malignas.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silverman S Jr, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surg* 1984; 57:379-82.
2. Smith CJ. Oral cancer and pre cancer: background epidemiology and aetiology. *Br Dent J* 1989; 167:377-83.
3. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. *Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer*. *Lancet* 2000; 355:949-55.
4. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, et al. Family history of cancer is a risk factor for squamous carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 63:769-73.
5. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43:992-1000.
6. Allison P, Franco E, Black M, et al. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34:147-53.
7. Arriagada R, Eschwege F, Cachin Y, et al. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers. *Cancer* 1983; 51:1819-25.
8. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:1032-7.
9. Kowalski LP. Oral carcinoma: epidemiology, diagnosis and treatment. *Acta AWHO* 1991; 10:128.
10. Umeda M, Yokoo S, Take Y, et al. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck* 1992; 14:263-72.
11. Vandenbrouk C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980; 46:386-90.
12. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for research and treatment of cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:890-9.
13. Bloom ND, Spiro RH. Carcinoma of the cheek mucosa. A retrospective analysis. *Am J Surg* 1980; 140:556-9.
14. Evans JF, Shah JP. Epidermoid carcinoma of the palate. *Am J Surg* 1981; 142:451-5.
15. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL, et al. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 615-25.



16. Kowalski LP, Dib LL, Ikeda MK, et al. Prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer bucal. In: Colletanea Symposium. São Paulo: Frontis Editorial, 1999. p. 568
17. Petruzelli GL, Myers EN. Malignant neoplasms of the hard palate and upper alveolar ridge. *Oncology (Huntingt)* 1994; 8:43-8; discussion 50-3.
18. Rajacic N, Starovic B. Reconstruction of full-thickness cheek defects with a bipaddled radial forearm flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31:108-12.
19. Soo KC, Spiro RH, King W, et al. Squamous carcinoma of the gums. *Am J Surg* 1988; 156:281-5.
20. TNM UICC, 1997. Tradução INCA, Rio de Janeiro, 1997.
21. Reid BC, Winn DM, Morse DE, et al. Head and neck in situ carcinoma: incidence, trends and survival. *Oral Oncol* 2000; 36:414-20.
22. Braziliam Head and Neck Cancer Study Group. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. *Am J Surg* 1998;176:422-7.
23. Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23:140-8.
24. Wray A, McGuirt WF. Smokeless tobacco usage associated with oral carcinoma. Incidence, treatment, outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:929-33.
25. Shah JP, Candela FC, Poddar AKI. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66:109-13.
26. Younes RN, Gross JL, Silva JF, et al. Surgical treatment of lung metastases of head and neck tumors. *Am J Surg* 1997; 174:499-502.
27. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34:224-8.
28. Lamont EB, Vokes EE. Chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncology* 2001; 2:261-9.
29. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081-6.
30. Vokes EE, Athanasiadis I. Chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: the future is now. *Ann Oncol* 1996; 7:15-29.
31. Chu A, Fletcher GH. Incidence and causes of failures to control by irradiation the primary lesions in squamous cell carcinomas of the two-thirds of the anterior tongue and floor of the mouth. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117:502-8.



32. Sankaranarayanan R. Oral cancer in India: an epidemiologic and clinical review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69:325-30.
33. Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK. Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. *Cancer* 1988; 61:1326-31.
34. Szpak CA, Stone MJ, Frenkel EP, et al. Some observations concerning the demographic and geographic incidence of carcinoma of the lip and buccal cavity. *Cancer* 1977; 40:343-8.
35. De Visscher JG, Van den Elsaker K, Grond AJ, et al. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors – a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:814-20; discussion 820-1.

