

Avaliação dos Resultados dos Tratamentos Radioterápico e Quimioterápico em Pacientes Portadores de Carcinoma Espinocelular na Cavidade Bucal*

**Eduardo Kazuo SANNOMIYA^a, Edmundo MEDICI FILHO^b, Luiz Cesar de MORAES^b
Julio Cezar de Melo CASTILHO^b, Souhei FURUKAWA^c**

^a*Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, UNISA
04829-300 São Paulo - SP*

^b*Departamento de Cirurgia, Periodontia e Radiologia, Faculdade de Odontologia, UNESP
12245-000 São José dos Campos - SP*

^c*Departamento de Radiologia e Radioterapia Buco-Maxilo-Facial
Faculdade de Odontologia, Universidade de Osaka 565-0871, Japão*

SANNOMIYA, E.K.; MEDICI FILHO, E.; MORAES, L.C.; CASTILHO, J.C.M.; FURUKAWA, S. Evaluation of radiotherapy and chemotherapy treatment in patients of oral squamous cell carcinoma. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 32, n. 2, p. 119-124, jul./dez. 2003.

Resumo: Esta pesquisa avaliou a prevalência e a eficácia dos tratamentos radioterápicos isoladamente e associados à quimioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular na cavidade bucal. Foram analisadas 1.042 fichas clínicas de pacientes do Hospital Universitário da Faculdade de Odontologia da Universidade de Osaka - Japão, sendo 715 indivíduos do sexo masculino e 327 do sexo feminino. Os indivíduos do sexo masculino, com faixa etária média de 58,2 anos de idade, apresentaram maior incidência de câncer bucal. A região de língua foi a localização anatômica de maior ocorrência. Em região de língua, o emprego da radioterapia externa associada com braquiterapia isoladamente apresentou melhores resultados do que quimioterapia associada à irradiação externa. Na mucosa jugal, não houve diferenças estatisticamente significativas de sobrevida dos pacientes quando tratados com irradiação externa e associação da quimioterapia com irradiação externa. Em região de assoalho bucal e gengiva da mandíbula e maxila, a associação quimioterapia e irradiação externa apresentou melhores resultados do que somente irradiação externa.

Palavras-chave: *Câncer Bucal; carcinoma espinocelular; radioterapia; quimioterapia; braquiterapia; bleomicina.*

Abstract: In our research, we evaluated the effectiveness of radiotherapy treatment and combined with chemotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. Therefore, 1042 cases were reviewed in School Dentistry - Osaka University. Seven hundred and fifteen were male and three hundred and twenty-seven were female. Oral cancer was affected more male than female patients, with mean age of 58,2 years old. The tongue was the most common anatomic localization of oral cancer. In tongue, the use of external radiotherapy combined with brachytherapy and brachytherapy isolated presented better results than chemotherapy combined with external radiotherapy. In buccal mucosa, there was not differences in the treatment's results using external radiotherapy and combined chemotherapy and external radiotherapy. In tongue's floor and upper and jaw gingiva the combined treatment with chemotherapy and external radiotherapy presented better results than isolated external radiotherapy.

Keywords: *Oral cancer; squamous cell carcinoma; radiotherapy; chemotherapy; brachytherapy; bleomycin.*

Introdução

O final do século XIX foi marcado por inúmeros acontecimentos relevantes para a humanidade. Em relação a esses fatos merece destaque a comemoração do centenário de três acontecimentos que permitiram o uso das radiações para fins científicos e médicos: a descoberta dos raios-X por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, da radioatividade por Antonie Henry Becquerel em 1896 e do elemento rádio por Marie e Pierre Curie em 1898.

Durante esses cem anos, o papel dessas descobertas foi de extrema importância e seu progresso e aperfeiçoamento muito rápido. Hoje, é impossível imaginar a prática da medicina e odontologia sem a ajuda da radiologia, da mesma forma que a oncologia sem a radioterapia.

Segundo Salvajoli et al.¹⁶ (1999), a radioterapia é o tratamento realizado por meio do emprego de radiações ionizantes visando liberar uma dose precisa a um definido volume tumoral com um mínimo de dano possível aos tecidos vizinhos sadios.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o câncer como sendo um problema de saúde pública que atinge diversas regiões do corpo humano, e a cavidade bucal não foge desse quadro. Aproximadamente 95% dos casos de neoplasias da cavidade bucal aparecem após os 40 anos de idade, predominantemente no sexo masculino. Sua incidência mudou pouco na última década, com um número estimado de ocorrência em 1997, nos Estados Unidos, de 21.900 casos e 6.400 óbitos, conforme citou Salvajoli et al.¹⁶ (1999).

No Brasil, segundo dados de 1997 do Ministério da Saúde/ Instituto Nacional do Câncer, as neoplasias da boca chegam a 7,48/100.000 habitantes no sexo masculino, sendo as regiões sudeste e sul as de maiores incidências. No sexo feminino, a casuística é de 2,60/100.000 habitantes, sendo as regiões norte e nordeste as de ocorrências mais elevadas^{1,20}.

Na cavidade bucal, o carcinoma espinocelular é a lesão mais comum, que se apresenta sob a forma úlcero-vegetativa - infiltrativa, de bordas roliças e elevadas, com base firme à palpação. Quando está em seu estágio inicial, observa-se simplesmente uma pequena úlcera acompanhada, às vezes, de áreas brancas^{2,3,17}.

Pacientes que foram acometidos de neoplasias da cavidade bucal estão na dependência de fatores como: local, extensão do tumor primário, idade do indivíduo, presença de comprometimento ganglionar para a escolha do tratamento mais indicado, seja o cirúrgico, radioterápico, quimioterápico ou uma associação dos mesmos. Conforme as regiões da cavidade bucal acometidas pela neoplasia, é possível aplicar diferentes métodos de tratamento radioterápico. A radioterapia pode ser realizada de duas formas: pela teleterapia, quando a fonte de irradiação localiza-se distante da área a ser irradiada, e pela braquiterapia (brachs = curto,

terapia = tratamento), quando a fonte radioativa encontra-se próximo da área a ser tratada. Para muitos radioterapeutas o uso das duas modalidades produz controle e resultados funcionais melhores^{2,3,4,7,15}.

A radioterapia vem recebendo maior destaque no tratamento das neoplasias da cavidade bucal, obrigando o cirurgião-dentista a interar-se melhor a respeito dos métodos, princípios e principalmente dos efeitos como, por exemplo: xerostomia (secura da boca), cáries rampantes, mucosite (inflamação da mucosa), perda de paladar, infecção e a mais importante intercorrência após a irradiação, que é a osteoradionecrose.

Material e método

Para a realização deste estudo foram analisadas fichas clínicas de 1.042 pacientes, xantodermas, com tumor na cavidade bucal, sendo 715 indivíduos do sexo masculino e 327 do sexo feminino, como mostra a Tabela 1, com variação de idade entre 20 e 70 anos. Os pacientes receberam tratamento e acompanhamento no Hospital Universitário da Faculdade de Odontologia e Medicina da Universidade de Osaka (Japão), no período de 1967 a 1984. Exames clínicos e histopatológicos diagnosticaram quadro de carcinoma espinocelular nos casos analisados.

Com relação à localização dos tumores, foram avaliadas cinco regiões a saber: assoalho de boca, língua, mucosa jugal, gengiva em região de maxila e mandíbula, e a distribuição dos casos foi realizada em função da localização e do sexo do paciente, conforme Tabela 1.

Os tumores foram classificados de acordo com alguns critérios clínicos estabelecidos pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Esses critérios são agrupados em estágios (TNM).

Para o tratamento dos pacientes foi utilizado o acelerador linear de elétrons da Mitsubishi-Linac 2000 nos casos de irradiação externa. Para os casos de braquiterapia, ou seja, inserção das fontes radioativas próximo ao tumor, foram utilizadas agulhas de *radium* e fios de *iridium*. A aplicação do quimioterápico Bleomicina e a do Peplomycin foi realizada em doses fracionadas, durante o período de irradiação, por via intravenosa, tendo sido levado em consideração: a idade do paciente, o grau de comprometimento do tumor e, principalmente, a dose de radiação a ser ministrada.

Tratamento do tumor primário - Os métodos de tratamento foram divididos de acordo com as regiões acometidas da cavidade bucal:

- *língua* - Os tumores localizados na língua foram tratados com radioterapia utilizando-se implantes intersticiais de agulhas de rádio e fios de *iridium* em 244 pacientes e pela associação da irradiação externa com doses médias de 30 Gy em 10 frações de 3 Gy durante 2 semanas com implantes intersticiais em

268 casos. Associação da quimioterapia mais irradiação externa foi realizada em 51 casos;

- *soalho de boca* - O tratamento consistiu da aplicação de irradiação externa com dose média de 41 Gy em 45 casos e associação de quimioterapia com bleomicina e peplomicina com dose média de 40 mg e 90 mg respectivamente em 66 casos;
- *mucosa jugal* - Foi aplicada em 25 casos somente a radiação externa com doses de 40 Gy e associação com a quimioterapia (bleomicina 60 mg e peplomicina 45 mg) e em 60 casos, a irradiação externa com dose de 28 Gy;
- *gengiva em região de maxila e mandíbula* - A associação da quimioterapia bleomicina 70 mg e peplomicina 45 mg mais irradiação externa com dose total de 26 Gy, em média, foi aplicada em 59 casos, em gengiva da região de maxila e, em 126 casos na mandíbula e somente radiação externa em 34 e 67 casos em gengiva da maxila e mandíbula respectivamente.

Os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de cinco anos, e, nos casos de retratamento, os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico por vezes complementado com o radioterápico.

O tratamento estatístico dos dados obtidos consistiu no cálculo da média, desvio padrão e mediana em função da distribuição da amostra em relação ao sexo dos pacientes. Posteriormente, foi aplicado o teste de Kaplan-Meier para verificar a estimativa de sobrevivência dos pacientes em fun-

ção do tempo. Análise inferencial com emprego do modelo de riscos proporcionais de Cox foi aplicada à amostra para verificar de que forma os fatores como estadiamento, tipo de tratamento, idade, sexo e retratamento influenciaram no risco de óbito dos pacientes.

Resultado

A apresentação dos resultados foi dividida em dois itens, a saber:

Análise descritiva dos dados

Será apresentada neste item uma análise geral, a fim de melhor caracterizar os dados em questão e estudar, de forma preliminar, possíveis associações entre fatores prognósticos e o tempo de sobrevivência dos pacientes.

Na Tabela 2, observa-se a distribuição do número de pacientes em função do estadiamento e da localização do tumor primário.

Na Tabela 3, observa-se a sobrevida dos pacientes após cinco anos de tratamento.

Análise Inferencial

Para avaliar conjuntamente os valores prognósticos de fatores de interesse, foi elaborada uma análise multivariada, baseada no modelo de riscos proporcionais de Cox, para cada localização do tumor separadamente. Inicialmente, foi ajustado um modelo com o tipo de tratamento, idade, sexo, retratamento e estadiamento. Em seguida, foram testados

Tabela 1. Distribuição dos pacientes por local do tumor e sexo

Local	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
Língua	359 (50%)	204 (62%)	563 (54%)
Assoalho de Boca	95 (13%)	16 (5%)	111 (11%)
Mucosa Jugal	53 (7%)	32 (10%)	85 (8%)
Gengiva inferior	152 (21%)	38 (12%)	190 (18%)
Gengiva superior	56 (8%)	37 (11%)	93 (9%)
Total	715 (100%)	327 (100%)	1042 (100%)

Tabela 2. Distribuição de pacientes por estadiamento e localização do tumor

Estadiamento	Localização					Total
	Língua	Assoalho de Boca	Mucosa Jugal	Gengiva Mandíbula	Gengiva Maxila	
1	128 (23%)	8 (7%)	9 (11%)	8 (4%)	4 (4%)	157 (15%)
2	253 (45%)	40 (36%)	27 (32%)	35 (18%)	31 (33%)	386 (37%)
3	156 (28%)	41 (37%)	36 (43%)	80 (42%)	32 (34%)	345 (33%)
4	26 (5%)	22 (20%)	13 (15%)	67 (35%)	26 (28%)	154 (14%)
Total	563 (100%)	111 (100%)	85 (100%)	190 (100%)	93 (100%)	1042 (100%)

Tabela 3. Sobrevida dos pacientes após 5 anos de tratamento

Estadiamento	Localização				
	Língua	Assoalho de Boca	Mucosa Jugal	Gengiva Mandíbula	Gengiva Maxila
1	101 (78,9%)	6 (75%)	6 (66,6%)	5 (63%)	3 (72%)
2	175 (69,5%)	27 (67,5%)	23 (88%)	20 (58%)	19 (63%)
3	52 (33,3%)	11 (26,6%)	12 (35%)	24 (30%)	11 (35%)
4	0 (0%)	4 (18%)	3 (23%)	11 (17%)	5 (22%)
Total	328 (58,2%)	48 (43,2%)	44 (51,7%)	60 (31,5%)	38 (40,8%)

os fatores citados um a um até a obtenção de um modelo final. A partir deste modelo foram calculados os riscos relativos e correspondentes intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95%.

Discussão

O Brasil apresenta um quadro sanitário em que se combinam doenças ligadas à pobreza, características dos países em desenvolvimento, e doenças crônicas degenerativas, características dos países mais afluentes.

Analisando-se as taxas de mortalidade das macroregiões do Brasil, o câncer é encontrado em diferentes posições, mas sempre incluído entre as primeiras causas de óbito, ao lado das doenças do aparelho circulatório, causas externas, doenças do aparelho respiratório, doenças infecciosas e parasitárias.

Atualmente, o câncer constitui a segunda causa de mortes por doença no Brasil, e, em 1994, os neoplasmas foram responsáveis por 10,86% dos 887.594 óbitos registrados, sendo 53,81% do sexo masculino e 46,05% do sexo feminino, conforme citou Salvajoli et al.¹⁶(1999). Em 1996, a neoplasia mais comum na população brasileira foi o câncer de estômago com maior incidência nos indivíduos do sexo masculino e, nos pacientes do sexo feminino, o câncer de mama.

O estudo dos tumores que ocorrem na cavidade bucal e estruturas próximas é de extrema importância na Odontologia, uma vez que o cirurgião-dentista desempenha um papel relevante tanto no diagnóstico como no tratamento. No boletim Pró-Onco do Ministério da Saúde, o câncer bucal está situado em 8º lugar para os indivíduos do sexo masculino e em 11º lugar para o sexo feminino, conforme citam Araújo Filho et al.¹ (1998).

Existe uma diversidade de ocorrência do câncer bucal de acordo com a localização anatômica e o tipo histopatológico nas diferentes regiões do globo terrestre, pois percebe-se que o aumento da incidência dessa doença e da mortalidade está ligada a vários fatores ambientais, costumes alimentares e culturais. Ante a esses fatos, este estudo foi realizado no intuito de oferecer subsídios com relação à

casuística e, principalmente, no tocante ao tratamento radioterápico de uma amostra de pacientes do Japão.

A análise descritiva dos dados deste estudo demonstraram que, no Japão, mais precisamente na região da cidade de Osaka, foi maior a incidência dos casos de tumores da cavidade bucal para os indivíduos do sexo masculino (69%) do que para o feminino (31%), com faixa etária média de 58,2 anos de idade, conforme a Tabela 1.

Com relação à distribuição dos pacientes em função da localização do tumor nas diversas regiões da cavidade bucal, a língua foi a região anatômica de maior incidência, correspondendo a um total de 563 casos (54% da amostra total), seguida do assoalho de boca com 111 casos (11%), mucosa jugal com 85 casos (8%), gengiva da região da mandíbula com 190 casos (18%) e gengiva da região da maxila com 93 casos (9%), conforme Tabela 2. Um fato a ser observado nessa distribuição é que os tumores ocorreram com maior frequência nos indivíduos do sexo masculino nas diversas regiões da cavidade bucal.

Esses dados coincidem com os apresentados na literatura mundial, como os de Ash² (1962) no Canadá, Eason⁶ (1963) na Inglaterra e Benak et al.³ (1970) nos Estados Unidos. Em nosso meio, estudos realizados por Sundfeld et al.¹⁹ (1993), Rosa et al.¹⁵ (1997) e Araújo Filho et al.¹ (1998) em relação à epidemiologia do câncer bucal demonstraram que os indivíduos do sexo masculino são mais acometidos pela doença do que o feminino, com faixa etária média de 58,1 anos. A localização anatômica de maior ocorrência do câncer bucal foi a região de língua e assoalho bucal.

Os tratamentos dos carcinomas espinocelulares em região de língua têm sido largamente discutidos na literatura mundial devido ao grande número de casos. A partir do tratamento estatístico dos dados com a análise multivariada, observamos, no modelo dos riscos proporcionais de Cox, que na região de língua não foi observado diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo dos pacientes. Esses dados coincidem com os obtidos por Shibuya et al.¹⁸ (1993). Um outro fator analisado demonstrou que não existe diferença estatisticamente significativa entre a radioterapia externa associada com braquiterapia isoladamente. En-

tretanto, quando comparamos o tratamento de um paciente submetido à quimioterapia associada com irradiação externa e aos métodos de tratamento anteriores, o risco de óbito deste indivíduo seria 87% maior. O risco de óbito vem a aumentar com o avanço do estadiamento do tumor, conforme mostra a Tabela 4. Verificamos que a sobrevida dos pacientes após cinco anos de tratamento foi de 78,9% para estadiamento 1, 69,5 % para estadiamento 2, 33,3 % para estadiamento 3 e 0 % para estadiamento 4.

Nossos dados coincidem com os obtidos por Horiuchi e Adachi⁹ (1971), Chu & Fletcher⁵ (1973), Fu et al.⁷ (1976) e Inoue et al.¹⁰ (1976). Entretanto, os dados divergem dos obtidos por Kondo et al.¹¹ (1986), Leung et al.¹² (1993) e Shibuya et al.¹⁸ (1993), os quais relatam que os efeitos da braquiterapia isoladamente produzem prognóstico de sobrevida melhor aos pacientes.

Na região de soalho de boca, o tratamento estatístico demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo, idade e pacientes submetidos ao retratamento ou não.

Pacientes com estadiamento mais avançados (3 e 4) apresentaram 3,46 vezes o risco de óbito do que aqueles com estadiamento 1 e 2. O tratamento somente com irradiação externa apresentou risco de óbito 89% maior do que aquele de pacientes submetidos à quimioterapia mais irradiação externa. A sobrevida de 5 anos dos pacientes foi de 75% para pacientes em estadiamento 1, 67,5% para estadiamento 2, 26,6% para estadiamento 3 e 18% para estadiamento 4, conforme a Tabela 4. Tanaka et al.²⁰ (1976), Hardingham et al.⁸ (1977) e Tashiro et al.²¹ (1988) confirmam os dados obtidos em nosso estudo com taxas de sobrevida muito parecidas. Entretanto, Campos et al.⁴ (1971), ao analisarem 130 pacientes com carcinoma espinocelular de assoalho bucal tratados somente com irradiação externa, relataram uma sobrevida em 60% dos casos, divergindo com os nossos resultados.

A análise estatística da região de mucosa jugal demonstrou que não existiu diferença estatisticamente significativa no tratamento da radioterapia externa e na associação desta com a quimioterapia. A sobrevida de cinco anos foi de 66,6% para estadiamento 1, 88% para estadiamento 2, 35% para estadiamento 3 e 23% para estadiamento 4, conforme a Tabela 3. Vergers et al.²² (1979) relataram que 15 pacientes com carcinoma espinocelular de região de mucosa jugal foram submetidos à irradiação externa, e seis pacientes tratados com associação da quimioterapia e irradiação externa, determinando sobrevida de cinco anos de 33% e 37% respectivamente. Estes dados coincidem com os nossos resultados, pelos quais os dois métodos de tratamento não apresentam diferenças estatisticamente significantes. Entretanto, os resultados de alguns trabalhos divergem dos nossos resultados, como os de Shanta e Krishnamurthi¹⁷ (1977) e Nakissa et al.¹³ (1978).

Os tumores de gengiva, tanto da mandíbula quanto da maxila, apresentaram comportamentos semelhantes em termos de resposta ao tratamento. Em nosso estudo, a amostra foi dividida em região de maxila e mandíbula por questão de análise quantitativa dos dados. Na literatura, o tratamento empregado para o carcinoma espinocelular de gengiva, normalmente está relacionado com a cirurgia, sendo poucos os relatos com emprego da associação da quimioterapia e radioterapia. No Japão, tanto a cirurgia quanto a radioterapia têm sido empregadas no tratamento dos tumores de gengiva. O tratamento estatístico demonstrou que tanto a radioterapia externa como a associação da quimioterapia com irradiação externa apresentaram diferenças estatisticamente significantes. O risco de óbito com emprego da irradiação externa aumentou de 2,25 vezes na mandíbula e 4,36 vezes na maxila, em comparação à associação da quimioterapia e irradiação externa. Estes dados indicam que a irradiação externa empregada isoladamente apresenta resultados menos favoráveis.

A sobrevida de cinco anos desses pacientes para a região de mandíbula foi de 63% para estadiamento 1, 58% para estadiamento 2, 30% para estadiamento 3 e 17% para estadiamento 4. Para a maxila temos 72% para estadiamento 1, 63% para estadiamento 2, 35% para estadiamento 3 e 22% para estadiamento 4, conforme a Tabela 3.

Tanaka et al.²⁰ (1976) e Ozzello et al.¹⁴ (1990) relataram que a combinação da quimioterapia com radioterapia apresentou melhores resultados quando comparada com irradiação externa. Esses dados assemelham-se aos do nosso estudo.

Salvajoli et al.¹⁶ (1999) reportaram que os carcinomas de gengiva devem ser tratados nos estágios iniciais com cirurgia, ressecção local e rotação de retalho. Nas lesões avançadas, com comprometimento ósseo e linfonodos positivos, emprega-se associação da radioterapia com cirurgia. Os resultados relatados apontam uma sobrevida de 5 anos de 30% - 50%, não sendo satisfatórios particularmente para pacientes com lesões T3 e T4.

A escolha do tratamento para tumores da cavidade bucal, seja o método cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico, envolve uma equipe multidisciplinar tendo sempre como meta a qualidade de vida do paciente. Pesquisas nessa área têm sido desenvolvidas nos grandes centros oncológicos, principalmente no acompanhamento do paciente durante e após o tratamento.

Conclusão

Pelos resultados obtidos neste estudo podemos concluir:

- a maior incidência do câncer bucal ocorreu nos indivíduos do sexo masculino, com faixa etária média de 58,2 anos de idade. A região da língua seguida de assoalho bucal são as localizações anatômicas de

maior ocorrência do tumor;

- em região de língua, o emprego da radioterapia externa associada com braquiterapia isoladamente apresentou resultados melhores do que quimioterapia associada à irradiação externa;
- na mucosa jugal, não foram verificadas diferenças de resultados no tratamento quando da utilização da irradiação externa e associação da quimioterapia com irradiação externa;
- em região de assoalho bucal e gengiva em região de mandíbula e maxila, a associação da quimioterapia e irradiação externa apresentou melhores resultados do que somente irradiação externa.

Referências

1. ARAÚJO FILHO, V. J. F. et al. Perfil de incidência do câncer oral em um Hospital Geral de São Paulo. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ.**, São Paulo, v. 53, n.3, p.110-113, jun. 1998. Disponível em: <<http://www.bireme.br>>. Acesso em: 14 maio 2000. Abstract.
2. ASH, C. L. Oral cancer: a twenty five year study. **Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.**, Springfield, v. 87, n. 3, p.417-430, Mar. 1962.
3. BENAK, S. et al. Treatment of carcinoma of the oral cavity. **Radiology**, Easton, v. 96, p.137-143, July 1970.
4. CAMPOS, J. L. et al. Radiotherapy of carcinoma of the floor of the mouth. **Radiology**, Easton, v. 99, n. 2, p. 677-682, June 1971.
5. CHU, A.; FLETCHER, G. H. Incidence and causes of failure to control by irradiation the primary lesions in squamous cell carcinomas of the anterior two-thirds of the tongue and floor of mouth. **Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.**, Springfield, v. 117, n. 3, p.502-508, Mar. 1973.
6. EASON, E. Radiotherapy in oral cancer: cancer 1932/1962. **Br. Dent. J.**, London, v. 15, n. 6, p. 239-246, 1963.
7. FU, K. K. et al. External and interstitial radiation therapy of carcinoma of the oral tongue: a review of 32 years experience. **Am. J. Roentgenol.**, Springfield, v. 126, n. 1, p.107-115, Jan. 1976.
8. HARDINGHAM, M. et al. Cancer of the floor of the mouth: clinical features and results of treatment. **Clin. Oncol.**, London, v. 3, p.227-246, 1977.
9. HORIUCHI, J.; ADACHI, T. Some considerations on radiation therapy of tongue cancer. **Cancer**, New York, v. 28, n. 2, p. 335-339, Aug. 1971.
10. INOUE, T. et al. Local prognosis after combined external and interstitial radiation therapy for carcinoma of the tongue. **Acta Radiol.**, Stockholm, v. 15, n. 4, p. 315-320, Aug. 1976.
11. KONDO, M. et al. Local control of squamous cell carcinoma of the mobile tongue: an experience of different modalities. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, London, v. 12, n. 5, p. 755-760, 1986.
12. LEUNG, T. W. et al. Definitive radiotherapy for carcinoma on the oral tongue. **Acta Oncol.**, Stockholm, v. 32, n. 5, p.559-564, 1993.
13. NAKISSA, N. et al. Carcinoma of the floor of the mouth. **Cancer**, New York, v. 42, n. 6, p. 2914-2919, Dec. 1978.
14. OZZELO, F. et al. Sopravvivenza a 5 e 10 anni dei carcinomi del cavo orale (T1-2/No-1) trattati con radioterapia esterna sola od associata a chirurgia e/o chemioterapia. **Minerva Stomatol.**, Torino, v. 39, n. 9, p.759-762, sept. 1990.
15. ROSA, M. R. D. et al. Epidemiologia do câncer bucal no Estado da Paraíba - Brasil (1978-1993). **Rev. Bras. Cienc. Saúde**, v. 1, n.1/3, p.17-22, jan./dez. 1997. Disponível em: <<http://www.bireme.br>>. Acesso em: 14 maio 2000. Abstract.
16. SALVAJOLI, V. S. et al. **Radioterapia em oncologia**. São Paulo: Medsi, 1999. 1243 p.
17. SHANTA, V.; KRISHNAMURTHI, S. Combined therapy of oral cancer: a clinical trial. **Clin. Radiol.**, Edinburgh, v. 28, n. 4, p. 427-429, July 1977.
18. SHIBUYA, H. et al. Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer: an analysis of past cases focusing on control and complications. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, London, v. 26, n.1, p.51-58, Apr. 1993.
19. SUNDFELD, M. L. M. M. et al. Estudo descritivo da ocorrência do câncer da boca na população da 9ª. região administrativa do Estado de São Paulo. **Rev. Odontol. UNESP**, São Paulo, v. 22, n.1, p.135-145, 1993.
20. TANAKA, Y. et al. Combined treatment with radiation and Bleomycin for intra-oral carcinoma. a preliminary report. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, London, v.1, p.1189-1193, 1976.
21. TASHIRO, H. et al. Late occurring recurrence of oral cancer after combined treatment with bleomycin and radiotherapy. **Cancer**, New York, v. 61, n.12, p. 2418-2422, June 1988.
22. VERGERS, J. W. M. et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a review of 85 cases. **Arch. Otolaryngol.**, Chicago, v. 105, p.192-195, Apr. 1979.