

Resultados clínicos de doentes referenciados a Centro Oncológico

Outcomes for patients referred to a head and neck cancer center

Sonia Pereira • Filipa Oliveira • Eurico Costa • Ana Hebe • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Os tumores da cabeça e pescoço (TCP) associam-se a elevada morbidade e mortalidade. A referenciação atempada assume particular importância na evolução clínica.

No intuito de avaliar a evolução dos doentes observados em consulta de Otorrinolaringologia “Oncológica”, procedeu-se a um estudo dos doentes com TCP referenciados ao Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa no ano 2008.

Dos 454 doentes observados, a maioria era do sexo masculino (86%) com idade média 60 anos. Os tumores mais comuns foram laríngeos (36%), a maioria (69%) em estadio avançado. A cirurgia foi o tratamento primário em 60%. O intervalo médio de tempo entre primeira consulta e tratamento foi 75 dias, e a sobrevida global aos 2 anos 66%.

A maioria dos doentes apresentava tumores avançados aquando da referenciação, o que comprometeu a sobrevida e o controlo locorregional, apesar do início rápido dos tratamentos. Políticas de saúde pública deveriam ser implementadas para melhoria da educação para a saúde, prevenção e referenciação destes doentes.

Palavras chave: tumores da cabeça e pescoço, referenciação, estadio, tratamento, resultados clínicos.

ABSTRACT

Head and neck cancer is related to high morbidity and mortality. Early referral is particularly important.

We performed a retrospective study concerning all patients referred to the head and neck consultation of Lisbon's Instituto Português Oncologia over the year of 2008.

Most of the 454 patients observed were male (86%), with a mean age of 60 years. The most common cancer was laryngeal (36%), and most of the tumors (69%) were advanced. Surgery and adjuvant radiotherapy were used in 60% of patients. The average time elapsed between first appointment and treatment was 75 days. The overall 2-year survival rate was 66%.

Most of our patients had advanced tumors at the time of referral. Despite the early beginning of treatment at our center, survival, loco-regional control and treatment options are compromised. Public health policies should be developed to improve public health education regarding head and neck cancer prevention and early referral.

Keywords: head and neck tumors, referral, advanced tumors, treatment, clinical outcomes.

INTRODUÇÃO

Os tumores da cabeça e pescoço são o sexto tipo de tumor mais frequente em todo o mundo¹. A sua incidência tem aumentado ao longo dos anos²⁻³, particularmente no sexo feminino (com a uniformização dos hábitos tabágicos e etanólicos entre os sexos) e nas idades mais jovens e de estrato social mais elevado⁴⁻⁵, com o ganho de importância da infecção pelo vírus do papiloma humano⁴⁻⁶ no desenvolvimento do cancro orofaringolaríngeo.

Estes tumores associam-se a elevada mortalidade (30% ao ano)²⁻³ e morbidade, tanto pelo local afectado (com grande importância funcional e estética), como pela agressividade da maioria dos tratamentos disponíveis (desde cirurgias extensas e desfigurantes, a quimioterapia e irradiação, com efeitos deletérios em vários pares cranianos e nas glândulas salivares).

Apesar do avanço da medicina nos últimos anos, o maior desafio actual persiste na procura de alternativas terapêuticas mais eficientes, que promovam a melhoria da sobrevida, com manutenção da função e evicção da toxicidade. No entretanto, a referenciação

Sonia Pereira

Centro Hospitalar de Lisboa Central – Hospital de São José, E.P.E

Filipa Oliveira

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – Hospital Egas Moniz

Eurico Costa

Hospital Fernando da Fonseca

Ana Hebe

Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

Pedro Montalvão

Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

Miguel Magalhães

Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, E.P.E.

Correspondência:

Rua da Eira
n.º 6 R/C Esq Algés de Cima
1495-231 Algés
962604932

sonia.lopes.pereira@gmail.com
mailto:soniapereira100@hotmail.com

(59º Congresso Nacional da Sociedade Portuguesa de ORL e Cirurgia Cérvico-Facial)

atempada e a selecção cuidada dos doentes assumem particular importância na evolução clínica e resposta às terapêuticas actuais. Nesse sentido, foi implementada em Dezembro de 2000 pelo Governo do Reino Unido a “regra das duas semanas”⁶, que defende e define a referenciação precoce dos doentes com suspeita de tumor (da cabeça e pescoço entre outros) a consulta de especialidade Hospitalar. A medida já provou ter impacto no tratamento atempado e sobrevida de doentes com determinado tipo de tumores, graças ao aumento da referenciação precoce de doentes dos cuidados primários para os secundários e terciários com base numa lista de sintomas considerados “suspeitos”.⁶⁻⁸ Novas guidelines têm sido emitidas para aprimorar a medida, de forma a generalizar estes resultados benéficos a todos os tumores. Na inexistência de semelhante regra em Portugal, torna-se pertinente avaliar o panorama actual da patologia oncológica otorrinolaringológica no nosso país, desde a referenciação dos doentes com suspeita de tumor da cabeça e pescoço, ao tratamento e evolução clínica dos mesmos.

OBJECTIVOS

No intuito de avaliar a evolução e resultados clínicos dos doentes observados em consulta de Otorrinolaringologia Oncológica, procedeu-se a um estudo retrospectivo dos doentes com tumores da cabeça e pescoço referenciados ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPO) durante o ano de 2008, com particular enfoque no estadio tumoral à data da referenciação, no tempo médio até o início do primeiro tratamento e na evolução clínica destes doentes até Dezembro de 2011.

MATERIAL e MÉTODOS

Efectuou-se um estudo retrospectivo observacional analítico dos processos dos doentes referenciados à consulta de ORL entre 01 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2008, seleccionados por pesquisa da data de inscrição no IPO.

Procedeu-se à avaliação das variáveis demográficas, localização dos tumores, estadiamento clínico e imagiológico e, sempre que aplicável, anatomo-patológico, data, número e tipo de tratamentos efectuados, evolução clínica, intervalo livre de doença (até 31 de Dezembro de 2011) e taxas de sobrevida global aos 2 anos.

Foram excluídos os doentes com tumores da cabeça e pescoço referenciados e/ou tratados por outras especialidades do IPO (Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço p.e.) ou que tenham efectuado tratamento primário do tumor noutros Hospitais. Foram também excluídos os doentes em que não foi efectuado qualquer tratamento, por não ter sido confirmada patologia tumoral, tendo sido reencaminhados para o médico assistente.

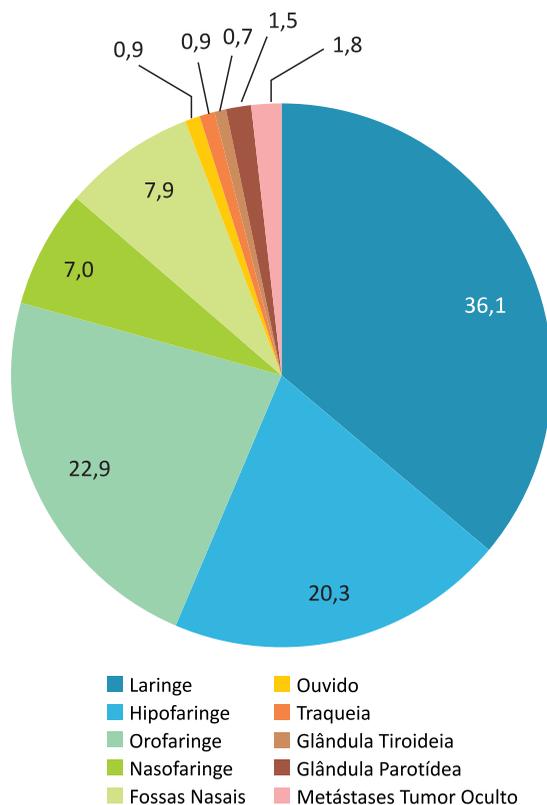
O registo e tratamento dos dados foram efectuados em programa informático Microsoft® Excel 2007 e Microsoft® Access 2007, em computador IBM compatível. As taxas de sobrevida global foram calculadas em SPSS® 17.0 pelo método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Observaram-se processos de quatrocentos e cinquenta e quatro doentes referenciados à consulta de ORL do IPO durante o ano de estudo. Doentes entre os 14 e os 86 anos foram referenciados à consulta, a maioria (85,7%) do sexo masculino e com idade média de 60,4 anos (desvio-padrão 12,9).

A maioria dos doentes apresentava tumores da laringe (36,1%), orofaringe (22,9%) e hipofaringe (20,3%). Os tumores menos frequentes foram da glândula tiroideia (0,7%), ouvido e traqueia (0,9% cada) – figura 1. Dentro dos tumores da laringe, os mais frequentes foram da glote (61%), seguidos da supraglote (34,1%); na orofaringe, da amígdala (61,5%) e da língua (23,1%); na hipofaringe, do seio piriforme (65,2%) e da parede lateral (30,4%); e nas fossas nasais, do seio maxilar (55,6%).

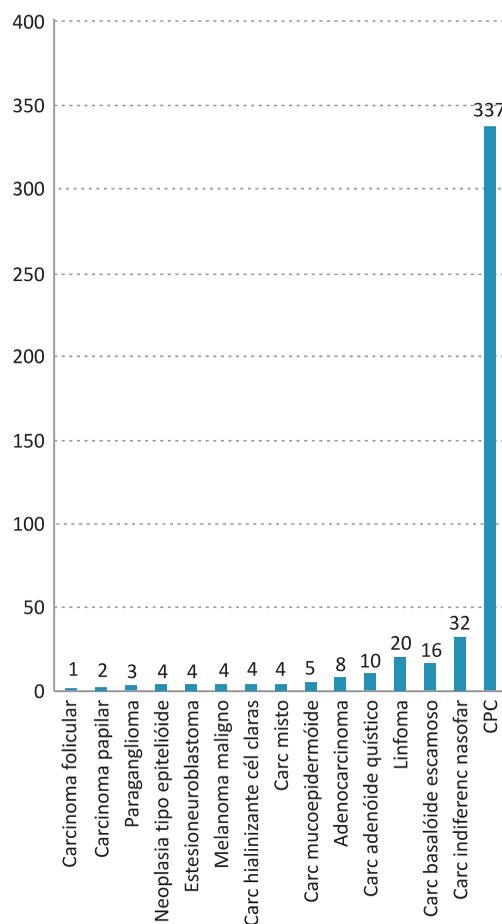
FIGURA 1
Distribuição dos doentes por localização anatómica do tumor (FR).
N = 454



Os tipos histológicos mais frequentes foram carcinoma pavimento-celular (CPC – 74,2%), carcinoma indiferenciado da nasofaringe (7,1%) e linfoma (4,4%) – figura 2.

FIGURA 2

Distribuição dos doentes por tipo histológico do tumor (FA). CPC – carcinoma pavimento-celular; Carc – carcinoma; cél – células; indiferenc nasofar – indiferenciado da nasofaringe. N = 454.



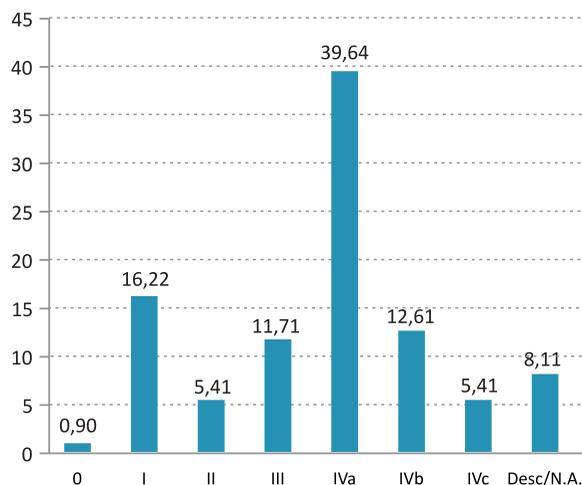
À chegada à consulta, todos os doentes foram submetidos a anamnese e exame objectivo cuidado da cabeça e pescoço, para avaliação da lesão tumoral. O estadiamento (clínico e imagiológico) foi efectuado com recurso a exames complementares de diagnóstico (ECD), diferentes consoante a área anatómica aparentemente afectada (nasofibrolaringoscopia para tumores da nasofaringe, hipofaringe e laringe p.e., em complemento com os exames de imagiologia efectuados para os vários tumores da cabeça e pescoço: ecografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética...).

Outros ECD foram pedidos nestes doentes, de acordo com a lesão em estudo, para avaliação do envolvimento à distância (endoscopia digestiva alta, radiografia/TC tórax e abdomino-pélvica, cintigrafia óssea e/ou tiroideia, tomografia por emissão de positrões). Verificou-se que perto de sessenta por cento (57,7%) dos doentes apresentava tumores em estadios avançados (maior ou igual a IVa) e apenas 21% dos doentes tinha tumores em estadio I ou II – figura 3.

O tempo médio que passou entre a primeira consulta e o início do tratamento foi de 75 dias (entre 2 a 150

FIGURA 3

Distribuição dos doentes por estágio* (FR). Nota: sempre que aplicável, o estadio registado foi o da peça operatória. Desc/N.A. – desconhecido/não aplicável. N = 454.



* Fonte: American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, American College of Surgeons. AJCC Staging Manual, 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2002:47-57.

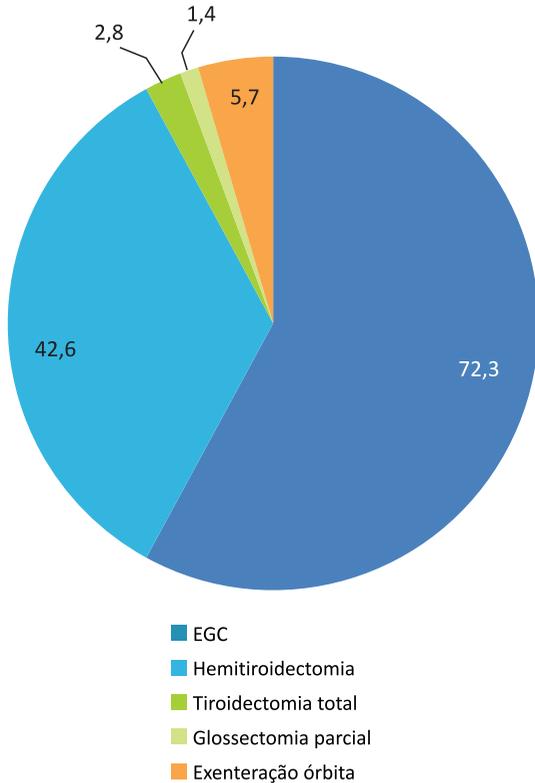
dias, desvio-padrão 49,8). A maioria dos doentes foi primariamente submetida a cirurgia (60,3%). A radioterapia enquanto tratamento primário, com ou sem quimioterapia neoadjuvante ou concomitante, foi a segunda escolha mais frequente (27,3%), especialmente nos tumores da nasofaringe (100% dos tumores), hipofaringe (43,5%) e orofaringe (30,8%). A quimioterapia isolada (6,2%) foi usada sobretudo no tratamento de linfomas da orofaringe (57,1% dos casos) e/ou enquanto tratamento neoadjuvante de tumores avançados da hipofaringe, antes da cirurgia. Uma minoria de doentes apresentava-se já em estadio IVc (com metastização à distância – 5,4%), tendo sido submetida a tratamento paliativo ou nenhum (casos de doentes falecidos antes do início da terapêutica).

Relativamente aos procedimentos cirúrgicos efectuados, observaram-se diferenças de acordo com a localização inicial do tumor. Dado que a maioria dos doentes apresentava tumor da laringe, a maioria (42,6%) foi também submetida a laringectomia total acompanhada de hemitiroidectomia e esvaziamento ganglionar cervical (EGC), com eventual faringectomia (15,6%) nos tumores da hipofaringe. Os doentes com tumores das fossas nasais foram submetidos a maxilectomia média (28,6%) ou total (71,4%) e os doentes com tumores da glândula tiroideia e parotídea foram submetidos mais frequentemente a exérese parcial (subtotal) da glândula (tiroidectomia ou parotidectomia parciais em 66,7% e 71,4%, respectivamente). Mais de setenta por cento dos doentes efectuou EGC no mesmo tempo cirúrgico – figura 4.

A resposta à primeira abordagem terapêutica foi completa em 57,7% dos doentes, especialmente nos

FIGURA 4

Procedimentos cirúrgicos concomitantes (FR). EGC – esvaziamento ganglionar cervical. N = 282



tumores da laringe (82,9%), nasofaringe, traqueia e glândulas tiroideia e parotídea (100% para cada) – figura 5. A pior resposta ao tratamento inicial ocorreu nos tumores da hipofaringe e orofaringe (8,7 e 11,5% de progressão), ouvido e fossas nasais (resposta parcial em 100 e 66,7%).

Quase metade dos doentes (46,9%) efectuou segundo tratamento – a maioria (81,2%) terapêutica adjuvante (radioterapia em 70,4%, quimiorradioterapia em 9,4% e iodo em 1,4%). Quinze por cento dos doentes foi submetido a cirurgia, essencialmente em situações salvage (falência terapêutica ou resposta incompleta à radioterapia, associada ou não a quimioterapia). O procedimento cirúrgico mais efectuado foi a laringectomia total (37,5%), acompanhada ou não de EGC, em doentes com tumores da laringe e hipofaringe que responderam apenas parcialmente ao tratamento conservador de órgão. O iodo radioactivo foi usado no tratamento adjuvante de tumores da glândula tiroideia. A resposta ao segundo tratamento foi completa em 85% dos doentes, particularmente nos doentes submetidos a radioterapia adjuvante (tumores laringe e glândula parotídea) e iodo radioactivo (tumores glândula tiroideia) – figura 6.

Relativamente à evolução clínica, 11,5% dos doentes foi perdido para follow-up no espaço de dois anos. A sobrevida global aos 2 anos foi de 66,2% e a sobrevida específica da doença foi de 71,1%. Mais de metade

FIGURA 5

Distribuição dos doentes de acordo com localização inicial do tumor e resposta ao tratamento primário (FR). GI – glândula; t – tumor. N = 454.

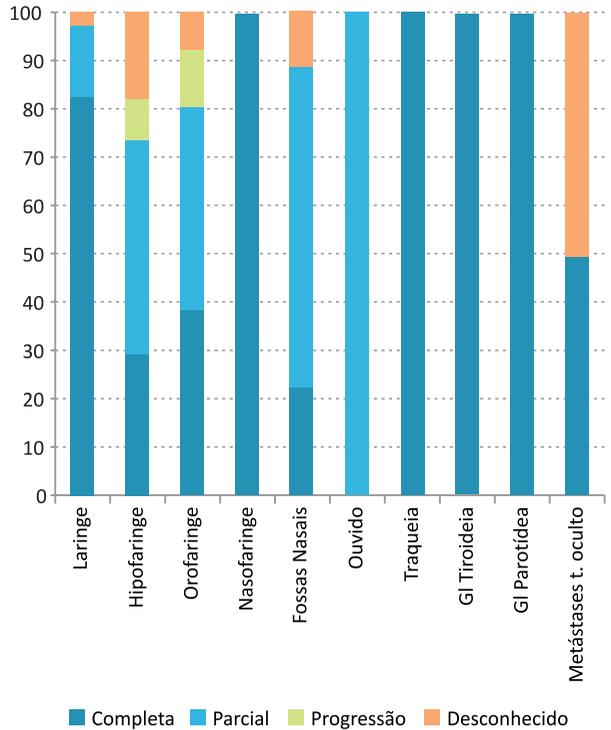
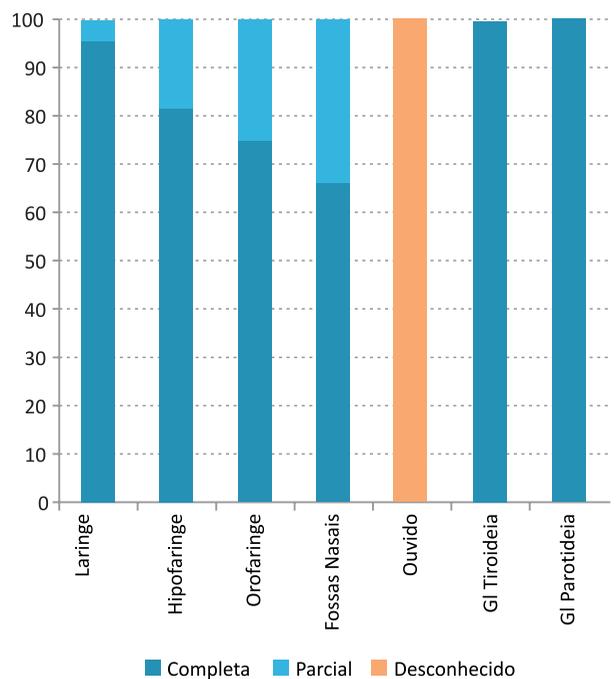


FIGURA 6

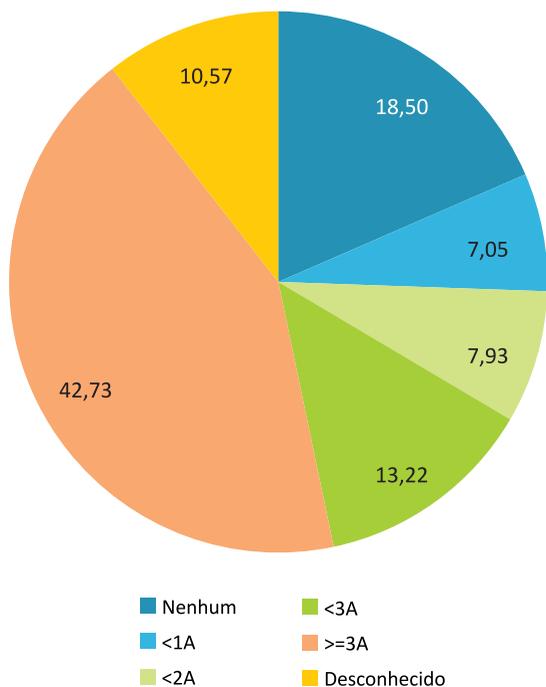
Distribuição dos doentes de acordo com localização inicial do tumor e resposta ao tratamento secundário (FR). GI – glândula. N = 213



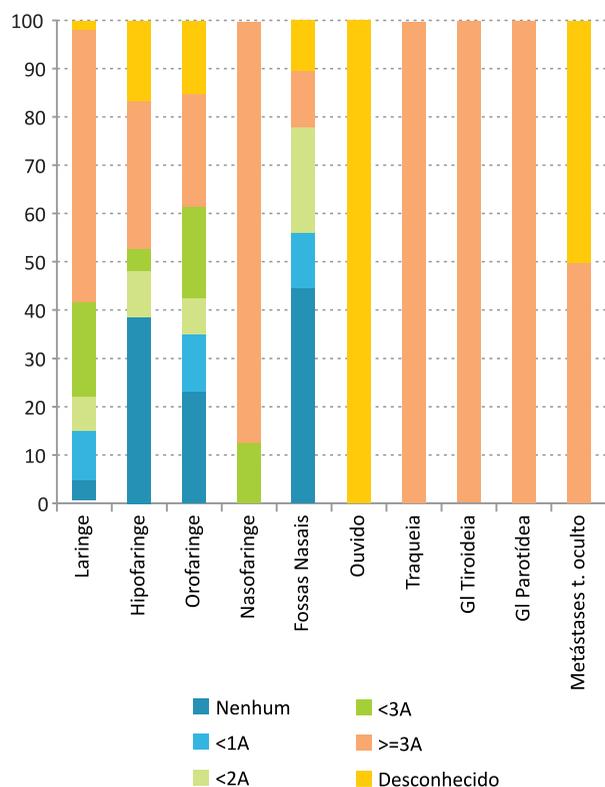
(56%) dos doentes teve intervalo livre de doença igual ou superior a dois anos – figura 7. A taxa de recorrência global aos 2 anos foi de 18,5%, com predomínio da

FIGURA 7

Distribuição dos doentes de acordo com intervalos de tempo livres de tumor (FR). A – ano. N = 454

**FIGURA 8**

Intervalo livre de tumor de acordo com localização inicial do tumor (FR). Gl – glândula; t – tumor; A – anos. N = 454.



recidiva a nível loco-regional (61,9%), mais frequente nos tumores das fossas nasais (56,6%) – figura 8. Houve persistência tumoral em 28 doentes (6,1%), apesar dos

tratamentos instituídos, sobretudo a nível das fossas nasais e hipofaringe (22,2% e 8,7% dos tumores dessas áreas, respectivamente).

Houve maior sobrevida nos tumores da laringe (78,1%), nasofaringe, traqueia e glândulas tiroideia e parotídea (100% em cada). Os tumores com menor sobrevida foram os tumores das fossas nasais (22,2%) e da hipofaringe (34,8%). Constatou-se que a sobrevida era maior nos estádios mais baixos (entre 83,3 a 94,4% nos estádios I e II, e 62,5% no estágio III). No entanto, houve uma sobrevida global aos 2 anos superior a 50% (52,3%) nos doentes em estágio IVa (por comparação com sobrevidas de 7,1% e 33,3% nos estádios IVb e c, respectivamente).

DISCUSSÃO

Ao longo do período de estudo, verificámos que um grande número de doentes foi referenciado à nossa consulta, o que demonstra bem a importância e necessidade de uma consulta de Otorrinolaringologia diferenciada na área da oncologia.

A distribuição por idade e sexo dos nossos doentes foi semelhante à da literatura^{2,3}, constatando-se predomínio do sexo masculino e das quinta e sexta décadas de vida. Apesar do nosso serviço não ser o único a receber e a tratar de doentes com tumores da cabeça e pescoço no IPO, constatámos que a localização dos tumores dos nossos doentes também foi semelhante à da literatura^{2,3,10-19}, com predomínio das neoplasias laríngea, hipofaríngea e orofaríngea, e dentro das mesmas, primazia da glote³, seio piriforme¹¹ e amígdala¹³ enquanto locais mais frequentemente afectados por tumor. Apesar da tendência actual para a progressiva alteração de picos etários, sexos e localização preferencial do tumor^{1,4}, verificámos que os nossos doentes continuam a apresentar o padrão típico dos doentes com tumores da cabeça e pescoço e os mesmos factores de risco (tabaco e álcool, essencialmente). De referir que observámos poucos casos de neoplasia das glândulas salivares e da glândula tiroideia pela referenciação preferencial ao serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço.

A distribuição por tipo histológico foi igualmente conforme à literatura^{2,12-19}, com os CPC a assumir maior importância a nível de todas as localizações anatómicas da cabeça e pescoço, à excepção da nasofaringe (predomínio do carcinoma indiferenciado da nasofaringe), do ouvido (predomínio dos glomus), da traqueia (carcinoma adenoide quístico mais frequente) e das glândulas tiroideia e parotídea (carcinoma papilar e mucoepidermóide, respectivamente). Os linfomas foram o segundo tipo histológico mais frequente dos tumores da amígdala (18,5%), o que também era esperado¹³.

A maioria dos nossos doentes apresentava-se em estágio avançado (69,4% em estágio igual ou superior a III), o que representa uma percentagem bastante superior

à da literatura europeia e americana^{1,11-12,20} e aponta para um importante problema de saúde pública. Este atraso significativo na referência poderá ser reflexo de: 1) baixo grau de alerta dos médicos de Medicina Geral e Familiar para este tipo de tumores (ausência de programas de rastreio específicos); 2) localização do próprio tumor (que permita uma evolução pouco sintomática, tal como acontece nos tumores da hipofaringe, base da língua, fossas nasais e nasofaringe, p.e.); 3) baixo nível de educação pública para a saúde; 4) características da própria população afectada (na sua maioria de baixo estrato social e nível educacional, e com hábitos etanólicos importantes).

O início dos tratamentos foi relativamente rápido (menos de 80 dias a partir da primeira consulta), embora o tempo médio tenha sido superior ao da literatura²¹. Tal poderá ser explicado por: 1) elevado número de doentes referenciados e seguidos em consulta; 2) estadio avançado dos tumores (com necessidade de estudo mais aprofundado com maior número de ECD e decisão terapêutica em consulta de grupo com várias especialidades); e 3) reduzido número de estudos publicados acerca desta temática, o que não permite inferir qual a média real da demora na instituição do primeiro tratamento.

Relativamente ao primeiro tratamento utilizado, a preferência foi para a cirurgia, o que era esperado atendendo ao predomínio de CPC da laringe, hipofaringe e orofaringe nos nossos doentes, assim como à preponderância do estadiamento igual ou superior a IVa destes tumores (sem indicação para protocolos terapêuticos conservadores de órgão). Pela mesma razão, a maioria (72%) dos doentes foi submetida a EGC no mesmo tempo cirúrgico da exérese tumoral, o que reflecte a quantidade de doentes com envolvimento ganglionar (ou suspeita), típica dos estadiamentos mais avançados (e com prognóstico mais reservado).

A resposta ao primeiro tratamento foi completa em mais de metade dos doentes – especialmente nos tumores da laringe, nasofaringe, traqueia e glândulas tiroideia e parotídea –, com piores resultados na hipofaringe e orofaringe (o que está de acordo com a literatura)¹¹⁻¹⁴. Atendendo ao estadiamento e tipo histológico predominante dos tumores do ouvido (glomus timpânico de tipo C2 de Fisch) e das fossas nasais (CPC em estadio IVa), era de esperar o mau resultado em termos de controlo local destes tumores. Relativamente ao segundo tratamento, e como era de esperar de acordo com a distribuição do tratamento primário, o mais frequente foi a radioterapia adjuvante (não se tendo verificado nenhum caso de progressão da doença com a primeira abordagem cirúrgica – 70,4%). A cirurgia foi efectuada quase exclusivamente em casos de falência terapêutica com RT e/ou QRT, com bons resultados clínicos. No final de dois tratamentos, conseguiu-se um controlo local perto dos 90% (85%), o que é superior à literatura, especialmente

atendendo aos estadios avançados iniciais dos tumores. Novamente, os piores resultados foram obtidos nos tumores da orofaringe (75%) e fossas nasais (66,7%). Em termos de evolução clínica, houve uma perda significativa (11,5%) de doentes para follow-up no espaço de dois anos. Uma minoria regressou ao hospital de origem para acompanhamento (caso dos doentes provenientes de regiões mais afastadas: ilhas, p.e.), o que não explica a percentagem de perdas de seguimento. Mais uma vez, pode ser indício da relativa “despreocupação” da nossa população em relação à saúde.

A sobrevida global e específica da doença aos dois anos foi inferior ao descrito na literatura^{2-3,11-12,15-17,20}, o que é certamente reflexo da referência tardia e do estadiamento avançado dos tumores, não sendo compensado pelo início rápido dos tratamentos. No entanto, as taxas de recidiva e persistência tumorais não foram superiores à da literatura, tendo-se verificado maiores taxas de recorrência nos tumores associados a pior prognóstico. Verificou-se também uma percentagem significativa de recidiva à distância (33,3%). Como era de esperar, a sobrevida foi maior nos estadios menos avançados, embora se tenha atingido uma sobrevida razoável no estadio IVa (superior a 50%). Algumas limitações devem ser apontadas a este trabalho. Em primeiro lugar, os resultados não são totalmente extrapoláveis para comparação com a literatura publicada, dada a inexistência de trabalhos semelhantes na mesma. Sendo assim, as taxas de sobrevida global e doença específica não correspondem totalmente à realidade, uma vez que tumores de localizações diferentes têm sobrevidas e prognósticos diferentes, assim como incidência desigual, influenciando o resultado final de forma díspar.

Em segundo lugar, e num trabalho que pretende abordar a facilidade de acesso a cuidados de saúde especializados e caracterizar a população-alvo dos tumores da cabeça e pescoço, faltaram alguns dados relativos ao tempo que distou entre a referência dos cuidados primários e a primeira consulta no IPO, assim como os antecedentes, co-morbilidades e hábitos sociais dos doentes. Estes dados seriam importantes para melhor aferir a eficiência das redes de referência e as particularidades dos doentes com tumores da cabeça e pescoço, de forma a permitir definir estratégias de prevenção e educação para a saúde.

CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho, verificou-se uma elevada percentagem de tumores da cabeça e pescoço em estadios avançados na altura da referência, o que comprometeu a sobrevida dos doentes, o controlo loco-regional e a escolha do tratamento mais adequado para estes tumores. Essa influência deletéria foi significativa e não suplantada pelo início rápido dos tratamentos no IPO.

Atendendo a esta realidade e ao facto deste ser o primeiro trabalho Nacional nesta área, advoga-se a realização de mais estudos, de modo a definir mais claramente a necessidade do desenvolvimento e implementação de políticas de saúde pública dirigidas à educação para a saúde, à prevenção e à referenciação atempada dos doentes com este tipo de tumores. Alerta-se também o especialista de Otorrinolaringologia para a necessidade de formação dos clínicos gerais nesta área.

Referências bibliográficas:

- 1.American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. Acedido em Fevereiro 10, 2012
- 2.Johnson JT. Malignant tumors of the larynx. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Fevereiro 10, 2012
- 3.Lydiatt WM, Lydiatt DD, Snyder MC. Glottic cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Fevereiro 10, 2012
- 4.Langerman A, Blair EA, Cohen E, Dagogo-Jack I. Head and Neck Carcinoma in the Young Patient. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 5.Stephen JK, Chen KM, Shah V, Harvard S et al. Human Papillomavirus Outcomes in an Access-to-Care Laryngeal Cancer Cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012
- 6.Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz MJ, Dikkers FG et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck* 2011; 33(4):581-6.
- 7.Hobson JC, Malla JV, Sinha J, Kay NJ et al. Outcomes for patients referred urgently with suspected head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2008; 122(11):1241-4.
- 8.Thorne K, Hutchings HA, Elwyn G. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: A systematic literature review. *BMC Health Services Research* 2006; 6:43
- 9.Pacifico MD, Pearl RA, Grover R. The UK Government Two-Week Rule and its Impact on Melanoma Prognosis: An Evidence-Based Study. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(6): 609–615.
- 10.Hornig J. Supraglottic Cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Fevereiro 10, 2012
- 11.Quon H. Hypopharyngeal Cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Fevereiro 10, 2012
- 12.Gosselin BJ. Malignant Tumors of the Mobile Tongue. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 13.Kokot N. Malignant Tonsil Tumor Surgery. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 14.Guneren E, Campana J. Malignant Tumors of the Floor of the Mouth. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 15.Paulino AC, Louis CU. Nasopharyngeal Cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 16.Carrau RL, Ong YK, Solares CA. Malignant Tumors of the Nasal Cavity. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 17.Klem C, Theler JM. Malignant Tumors of the Sinuses. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 18.Amirlak B, Chim HWM, Chen EH, Stepnick DW. Malignant Parotid Tumors. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 19.Sharma PK, Johns MM. Thyroid Cancer. <http://emedicine.medscape.com/article/> Acedido em Março 3, 2012
- 20.Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hrano S et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; (557):62-5.