

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INDIVÍDUOS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE CÂNCER DE LÍNGUA EM UM HOSPITAL NO SUL DO BRASIL

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF INDIVIDUALS UNDERGOING TREATMENT FOR TONGUE CANCER IN A HOSPITAL IN THE SOUTH OF BRAZIL

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE INDIVÍDUOS EN TRATAMIENTO PARA CÁNCER DE LENGUA EN UN HOSPITAL DEL SUR DE BRASIL

Sabrina Santos Delunardo, Ana Júlia Franceschi, Cristina Bichels Hebeda, Franciani Rodrigues da Rocha, Arieli Carini Michels, Laura Moretti Heidtmann.

Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI.

Autor Correspondente:

Sabrina Santos Delunardo

Endereço: Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Jardim América, Rio do Sul, Santa Catarina, 89160-932, Brasil.

Telefone: 47991423731

E-mail: sabrina.delunardo@unidavi.edu.br

RESUMO

Introdução: O câncer de língua abrange em média 45% de todos os tipos de câncer de cavidade oral e apresenta alta taxa de mortalidade. O diagnóstico precoce favorece o prognóstico e contribui para melhor qualidade de vida do paciente. Não foram encontrados dados na literatura acerca da prevalência dos tumores de língua no estado de Santa Catarina e mais especificamente na região do Alto Vale do Itajaí - SC.

Objetivo: avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com neoplasia de língua.

Método: Estudo transversal, retrospectivo, observacional realizado a partir da análise de prontuários de um hospital terciário de referência na região sul do Brasil.

Resultados: Foram analisados 19 prontuários, com 78,9% de pacientes homens e 21,1% de mulheres. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 60,9 anos, com predominância de indivíduos brancos, de religião católica, agricultores e com ensino fundamental completo. Ademais, 80% dos prontuários evidenciaram que os pacientes com esse diagnóstico eram tabagistas e 61,5% etilistas, com 100% dos diagnósticos de carcinoma epidermóide de língua.

Conclusão: Nesse estudo foi estabelecido um perfil epidemiológico dos pacientes portadores de neoplasia de língua na região sul do Brasil. Nossos resultados evidenciaram o diagnóstico tardio comprometendo a qualidade de vida dos pacientes com a neoplasia de língua. Dessa forma, o aperfeiçoamento do diagnóstico realizado pelos profissionais envolvidos na identificação de lesões potencialmente malignas é fundamental para o prognóstico do paciente.

Palavras-chave: Neoplasia de língua, epidemiologia, carcinoma de células escamosas.

Abstract

Introduction: Tongue cancer affects on average 45% of all types of oral cavity cancer and has a high mortality rate. Early diagnosis favors prognosis and contributes to better quality of life of the patient. No data were found in the literature on the prevalence of tongue tumors in the state of Santa Catarina and more specifically in the region of Alto Vale do Itajaí - SC.

Objective: To evaluate the epidemiological profile of patients with tongue neoplasm.

Method: Cross-sectional, retrospective, observational study based on the analysis of medical records of a tertiary hospital of reference in the southern region of Brazil.

Results: A total of 19 medical records were analyzed, with 78.9% of male patients and 21.1% of women. The mean age at diagnosis was 60.9 years, with a predominance of white, Catholic, and farmers and with complete elementary education. In addition, 80% of the medical records showed that the patients with this diagnosis were smokers and 61.5% were alcoholics, with 100% of the diagnoses of tongue squamous cell carcinoma.

Conclusion: In this study, an epidemiological profile of patients with tongue neoplasm in southern Brazil was established. Our results evidenced the late diagnosis compromising the quality of life of patients with tongue neoplasm. Thus, the improvement of the diagnosis performed by the professionals involved in the identification of potentially malignant lesions is fundamental for the prognosis of the patient.

Keywords: Tongue neoplasm, epidemiology, squamous cell carcinoma.

Abstracto

Introducción: El cáncer de lengua afecta en promedio al 45% de todos los tipos de cáncer de cavidad oral y tiene una alta tasa de mortalidad. El diagnóstico precoz favorece el pronóstico y contribuye a una mejor calidad de vida del paciente. No se encontraron datos en la literatura sobre la prevalencia de tumores de lengua en el estado de Santa Catarina y más específicamente en la región de Alto Vale do Itajaí - SC.

Objetivo: Evaluar el perfil epidemiológico de pacientes con neoplasia de lengua.

Método: Transversal, retrospectiva, basada en un estudio observacional sobre el análisis de historias clínicas de un hospital terciario de referencia en la región sur de Brasil.

Resultados: Se analizaron 19 historias clínicas, con 78,9% de pacientes varones y 21,1% de mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 60,9 años, con predominio de blancos, católicos y agricultores y con educación primaria completa. Además, 80% de las historias clínicas mostraron que los pacientes con este diagnóstico eran fumadores y 61,5% eran alcohólicos, con el 100% de los diagnósticos de carcinoma de células escamosas de lengua.

Conclusión: En este estudio, se estableció un perfil epidemiológico de pacientes con neoplasia de lengua en el sur de Brasil. Nuestros resultados evidenciaron el diagnóstico tardío comprometiendo la calidad de vida de los pacientes con neoplasia de la lengua. Así, la mejora del diagnóstico realizado por los profesionales y la implicación en la identificación de lesiones potencialmente malignas es fundamental para el pronóstico del paciente.

Palabras clave: Neoplasia de la lengua, epidemiología, carcinoma de células escamosas.

INTRODUÇÃO

As neoplasias são responsáveis por causar em média 9,6 milhões de mortes ao ano. Dentre os cânceres, os de cabeça e pescoço correspondem a aproximadamente 7,5% da incidência na população global. As neoplasias de cabeça e pescoço abrangem a cavidade oral dividida em: assoalho bucal, língua, lábios, palato duro e a base da língua; a faringe; a laringe, os seios e a cavidade nasal; as glândulas salivares e a tireoide (SANTOS et al., 2021, ROBBINS, 2016; ALVARENGA, 2008).

A cavidade oral é o local mais acometido, representando 40% dos tumores malignos, sendo a maior incidência de neoplasias no epitélio lingual, que atinge percentuais entre 25% e 40% dessa localização anatômica. Estima-se que no triênio de 2023 a 2025, 15.100 novas pessoas vão desenvolver esse tipo de neoplasia. Isso representa que, de forma estimada, seis (6) a cada 100 mil habitantes possuem esse risco, dos quais estima-se que 10.900 serão homens e 4.200 serão mulheres. (INCA, 2022; DA SILVA et al., 2020).

A variante carcinoma de células escamosas é o tipo histopatológico mais comum de neoplasia do epitélio lingual, com sobrevida de cinco (5) anos em metade dos casos. Geralmente, a lesão é inicialmente assintomática, ulcerada, com alto potencial tanto de infiltração em linfonodos cervicais, como de recidiva. Além disso, essa variante é capaz de desenvolver resistência ao tratamento com drogas (TAGLIABUE et al., 2022).

A carcinogênese das neoplasias de língua está relacionada à higiene oral, a lesões crônicas locais, ao calor, ao tabagismo e ao etilismo, e incidem com maior frequência em pacientes após a sexta década de vida. No entanto, vale ressaltar que a literatura aponta aumento de diagnósticos em pacientes com menos de 60 anos na hodiernidade, sendo que nestes casos os pacientes não relatam estes hábitos considerados de risco, e a doença parece ter outras causas, como contaminação pelo Papilomavírus Humano (HPV). (Cardoso, et al. 2004). Isso está em consonância com a diminuição do número de tabagistas e com a crescente contaminação de pessoas pelo Papilomavírus Humano (HPV), que parece estar relacionado ao desenvolvimento da neoplasia (PADERNO et al., 2018).

A quantidade de estudos feitos a fim de determinar o perfil dos pacientes portadores e os potenciais desenvolvedores de neoplasia de língua, bem como sua histopatologia é limitada. Sabe-se que a demora clínica para diagnóstico e início de tratamento contribui de forma negativa para o prognóstico do paciente e de forma positiva para a compreensão da população afetada. Dessa forma, a intenção desse estudo foi determinar o perfil epidemiológico dos indivíduos submetidos ao tratamento de câncer de língua em um Hospital

de referência em oncologia na região Sul do Brasil.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo do tipo transversal, retrospectivo e observacional desenvolvido em um centro oncológico de referência de um hospital da região Sul do Brasil, Santa Catarina. Este estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, sob o parecer número 5.434.862.

O período amostral foi de janeiro de 2016 a dezembro de 2022. A triagem da população deu-se através da análise de prontuários eletrônicos do *software* utilizado por toda a equipe multidisciplinar do referido hospital. A busca dos pacientes se deu pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para neoplasia de língua, sendo estas CID O1: Neoplasia maligna da base da língua e CID O2: Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua, compreendendo do CID O2.0 ao O2.9).

Foram incluídos no censo pacientes com mais de 18 anos no momento do diagnóstico, que tivessem concluído o tratamento no mesmo hospital. A população do presente estudo inicialmente foi composta por 52 pacientes. Foram excluídos 33 pacientes pelos seguintes critérios: (1) preenchimento incorreto do CID no prontuário; (2) pacientes que foram encaminhados a outros centros de tratamento ou ainda (3) cujo diagnóstico histopatológico não constava no prontuário. Sendo desta forma, a amostra do presente estudo composta por 19 pacientes.

Utilizou-se como instrumento de pesquisa um formulário com as seguintes variáveis: idade do diagnóstico, religião, sexo, raça, escolaridade, ocupação, medicamentos em uso, hábitos e vícios, tempo entre o primeiro sinal, diagnóstico e início de tratamento, tempo de sobrevivência, características da lesão, histopatologia, grau de diferenciação, estadiamento, tratamento, resistência ao tratamento, localização da lesão e desfecho do caso.

Após o procedimento de coleta e planilhamento dos dados, os mesmos foram transferidos e analisados pelo programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 26.0). Os dados foram expressos por média e desvio-padrão (\pm DP) e número absoluto (n) e porcentagem (%). Para as análises estatísticas as variáveis quantitativas foram inicialmente analisadas quanto a sua normalidade pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Diante da normalidade foi optado pelo teste *One-Way* ANOVA para a comparação entre os hábitos de

vida e a idade de diagnóstico dos pacientes. Foi considerado como estatisticamente significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

A amostra do presente estudo foi composta por 19 prontuários de pacientes com diagnóstico de neoplasia de língua. Em relação à caracterização da amostra (Tabela 1), a maioria da população estudada foi composta por pacientes do sexo masculino (78,9%), de religião católica (72,2%) e de cor branca (94,7%). Mais da metade possuía ensino fundamental completo (52,6%), seguido por 21,1% de pessoas com ensino fundamental incompleto. Já indivíduos com ensino médio completo e analfabetos representaram 6,3% cada.

Além disso, 35,7% da população era composta por agricultores, seguido de 21,4% de funcionários públicos, 7,1% de comerciantes, 7,1% de profissionais que executam serviços domésticos, 7,1% de marceneiros, 7,1% de prestadores de serviços gerais e 7,1% de frentistas e desempregados (Tabela 1).

Outro ponto relevante são os hábitos e vícios dos pacientes acometidos pela neoplasia. Assim, destaca-se uma maior prevalência de pacientes tabagistas (80,0%) e 69,2% deles são etilistas ou ex-etilistas. Ademais, todos os diagnósticos histopatológicos foram de carcinoma espinocelular, sendo 88,9% deles ulceração como lesão fundamental e 11,1% por nódulo. Quanto ao grau de diferenciação, 60,0% foram classificados como moderadamente diferenciados (Tabela 2).

Quanto ao Sistema Internacional de Classificação de Tumores (TNM), observa-se no estadiamento T que 40% dos prontuários analisados o paciente se encontrava em estadiamento T2, a mesma prevalência foi evidenciada para o estágio T3 (Tabela 2). Em relação ao acometimento linfonodal, estadiamento N, 40,0% não possuía metástases em linfonodos regionais, enquanto 10% apresentava um linfonodo de mesmo lado da lesão. Já os linfonodos classificados como N2, tiveram uma prevalência de 30,0%. Quanto ao estadiamento M, 77,8% dos pacientes não possuíam metástases (Tabela 2).

Os tratamentos dos pacientes foram cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, associados ou não. Nesse sentido, a quimioterapia associada à radioterapia foi o principal plano de tratamento utilizado, com 22,2%, seguido pela cirurgia (16,7%) ou quimioterapia isoladamente (16,7%) e cirurgia associada à quimioterapia (5,6%) (Tabela 2). Pacientes que realizaram apenas radioterapia representaram 11,1% da conduta e tratamento. Em menores

proporções foram identificadas associações de cirurgia e quimioterapia, cirurgia e cuidados paliativos e a tríade cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Entre os 19 prontuários de pacientes analisados, 15,8% apontaram como desfecho o óbito, 31,6% dos pacientes foram encaminhados para outro setor, sendo um deles para os cuidados paliativos, e 42,1% ainda estavam em tratamento para a doença durante a coleta dos dados.

Em relação à associação entre os hábitos de vida e a idade do diagnóstico (Tabela 3), nesta pesquisa não apresentaram associação estatística significativa. Todavia, ressalta-se que pacientes tabagistas e etilistas foram diagnosticados mais cedo, com média de idade de $59,5 \pm 10,0$ e $57,7 \pm 6,1$ anos, respectivamente.

DISCUSSÃO

Determinar o perfil epidemiológico de pacientes com neoplasia de língua é importante para informar aos profissionais da saúde e a gestão pública sobre variáveis que influenciam no desenvolvimento, tratamento e desfecho desse tipo de doença na população. Nessa perspectiva, o conhecimento sobre o assunto leva a formulação de medidas para interferência no desfecho clínico e qualidade de vida da pessoa afetada, por meio de políticas públicas, bem como um alerta para o profissional que maneja pacientes potencialmente suscetíveis a desenvolver a neoplasia.

O presente estudo mostrou que os indivíduos mais acometidos foram homens, brancos e com idade superior a 60 anos, em consonância com a literatura global. Segundo a literatura, o perfil se justifica por essa população estar mais relacionada ao tabagismo e etilismo, hábitos capazes de gerar pleomorfismo de nucleotídeos nos genes responsáveis pelo reparo das mutações e modificações na regulação do ciclo celular (PADERNO, 2018).

Nesta pesquisa foi investigada a associação entre os hábitos de vida e a idade do diagnóstico destes pacientes. Entretanto, não foi possível encontrar uma associação estatisticamente significativa entre estas variáveis, mas os pacientes fumantes e etilistas apresentaram idade de diagnóstico mais precoce.

A literatura ainda está se estabelecendo em relação ao perfil epidemiológico da neoplasia de língua. Mais recentemente, a literatura tem mostrado que o perfil de idade e sexo acometido pela neoplasia está em mudança (NG, 2017; CARDOSO et al., 2004). Inicialmente esta neoplasia acometia, sobretudo, homens com idade superior a 45 anos. Entretanto, embora esta população ainda apresente alta incidência, adultos jovens e mulheres têm apresentado

aumento nos casos (NG, 2017). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022) as campanhas anti-tabagismo têm contribuído na cessação do hábito de fumar pela população mais velha, isso nos leva a pensar numa possível inversão da faixa etária diagnosticada com neoplasia de língua a longo prazo.

A literatura tem apontado uma crescente relação entre o desenvolvimento de neoplasias de orofaringe e a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). Entretanto, não foram estabelecidas relações entre a cavidade oral e infecções virais. Isto é, não há dados que justifiquem o estabelecimento de uma relação etiológica infecciosa específica com o diagnóstico de carcinoma de células escamosas de língua com a população adulto-jovem (PADERNO, 2018). Em contraponto, pacientes não afetados por esses fatores de risco tendem a ter diagnóstico mais tardio, o que parece estar relacionado ao processo de senilidade celular fisiológico (PADERNO, 2018).

A herança genética também interfere no desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. Dados sugerem que há aumento na possibilidade de desenvolver a doença, caso haja histórico familiar da neoplasia (PADERNO, 2018).

O Sistema Internacional de Classificação de Tumores (TNM) foi empregado para avaliar o estágio no qual a neoplasia se encontrava. Segundo a classificação, quanto maior o grau de acometimento, pior o prognóstico do paciente. A letra T indica a extensão do tumor primário. A letra N refere-se às metástases em linfonodos e a letra M está relacionada a metástases em demais tecidos (TAGLIABUE, 2022).

A escala TNM abrange estadiamentos de TX a T4B (TAGLIABUE, 2022). Aqui, não foram observados tumores em estadiamento TX, Tis, T1 e T4B. Neste trabalho os estadiamentos determinados foram T2, T3 e T4A. O estadiamento T2 indica tumores com medidas entre 2 cm e 4 cm em sua maior dimensão; o estadiamento T3, está relacionado a tumores maiores de 4 cm; e o T4A retrata tumores que invadem através do osso cortical, no músculo profundo/extrínseco da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e *styloglossus*), seio maxilar ou pele da face (TAGLIABUE, 2022). Em nosso estudo verificamos as maiores incidências nos tumores T2 e T3 (40%), enquanto o estadiamento T4A foi menor (20 %). Em conjunto, esses dados sugerem que o diagnóstico dos tumores de língua são realizados tardiamente.

O estadiamento N abrange uma escala de NX à N3B. Na presente pesquisa, mostramos que 40% dos pacientes apresentavam classificação N0 indicando a ausência de metástase em linfonodos regionais. Outrossim, 10% dos pacientes apresentavam estágio N1 ao diagnosticar um linfonodo de mesmo lado da lesão, com distância de 3cm ou menos. O

estadiamento N2 se refere, também, à existência de acometimento nodal ipsilateral a lesão, entretanto, com distância entre 3cm e 6cm, que corresponde a 30% dos acometidos. Também foram encontrados nos prontuários analisados, tumores com estadiamento N3 e NX. As classificações N3 e NX indicam metástase linfonodal com mais de 6 cm e dificuldade de avaliação de gânglios linfáticos, respectivamente (TAGLIABUE, 2022). Do total dos pacientes acometidos, 30% foram relacionados aos casos onde o maior diâmetro do linfonodo acometido era menor que 6 cm. O estadiamento de tumores é de grande relevância, uma vez que o carcinoma espinocelular tem alto potencial metastático de linfonodos cervicais (TAGLIABUE, 2022). Além disso, a presença ou não de linfonodos acometidos é capaz de prever o sucesso do tratamento instituído. Nesse sentido, cabe ressaltar que quando há linfadenopatia regional, a sobrevida global dos acometidos diminui em 50%.. Esses dados revelam que ainda há um percentual significativo de indivíduos diagnosticados já com acometimento linfonodal, o que interfere negativamente em seu prognóstico (GREENBERG, et al. 2003)

Nossos dados mostraram que 77,8% dos pacientes não apresentavam metástases (M0). Por outro lado, em 22,2% dos casos não foi possível avaliar a existência da disseminação da doença (MX). Não foram encontrados tumores com estadiamento M1, relacionados a metástases à distância nos prontuários analisados. É possível que o estadiamento MX, observado nos prontuários analisados, seja consequência do alto custo ou da ausência de tecnologia, no centro de referência, para a realização do diagnóstico preciso.

A língua é composta por feixes musculares, cobertos por uma lâmina própria e revestida dorsalmente por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (PADERNO, 2018). Em nosso estudo, corroborando com a literatura, a ulceração de língua foi a lesão inicial e o principal fator que levou os pacientes à procura de atendimento. Ainda, de acordo com a literatura, o tipo histopatológico predominante na neoplasia de língua é o carcinoma de células escamosas, o mesmo sendo encontrado em todos os prontuários analisados no presente estudo (PADERNO, 2018),

De acordo com o estadiamento do tumor, segundo a escala TNM, o tratamento da neoplasia de língua é realizado preferencialmente com cirurgia de ressecção, associados ou não à quimioterapia e/ou à radioterapia. O tratamento padrão para o câncer de língua é a cirurgia, com avaliação de necessidade posterior de radioterapia e/ou quimioterapia adjuvantes. As indicações dependem dos fatores de risco de cada paciente. Vale destacar que o diagnóstico e tratamento no estágio inicial da doença estão relacionados com cerca de 70% de chances de cura. O diagnóstico tardio reduz as chances de cura para menos da metade dos

diagnósticos. Esses pacientes são caracterizados por tumores compostos por células indiferenciadas, estadiamento avançado, acometimento de linfonodos, infiltração pela vascularização. Adicionalmente, a dificuldade de remoção completa do tumor torna esse tipo de câncer um dos mais mortais que acometem cabeça e pescoço, em especial na porção posterior do órgão (GONTARZ, 2013). Ademais, a resistência à quimioterapia frequentemente observada no tratamento da neoplasia de língua, por mecanismos ainda não completamente elucidados, pioram o prognóstico do paciente (HAN et al, 2018; MARRA et al, 2019). Neste trabalho, a maioria dos pacientes foi tratada conforme preconizado pela literatura, e somente um paciente não apresentou o tratamento registrado no seu prontuário.

Atualmente, pacientes com neoplasia de língua apresentaram aumento na sobrevida devido à atualização das terapias prescritas. Dados de 2022 revelaram que a sobrevida global e a sobrevida livre da doença estão em torno de 50% e 60%, respectivamente (TAGLIABUE, 2022). Além disso, estudos relacionaram níveis de hemoglobina (Hb) aumentados com melhor prognóstico na neoplasia de língua diagnosticada nos estágios iniciais da doença (CARO et al, 2021; TAGLIABUE, 2022). Dessa forma, homens, por apresentarem níveis fisiológicos de Hb maiores, possuem melhor prognóstico nestes casos. De acordo com os autores do estudo, a menor concentração de Hb circulante transportando menores concentrações de oxigênio contribuem para um ambiente de hipóxia, favorecendo o desenvolvimento tumoral (CARO et al, 2021).

O centro de referência para o tratamento das neoplasias de língua na região geográfica estudada é relativamente novo. Portanto, não foi possível, até o momento, estabelecer a sobrevida global e livre da doença nos pacientes tratados nessa instituição.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados neste trabalho destacam que embora o tratamento esteja de acordo com a literatura nos pacientes estudados, o diagnóstico de neoplasia de língua foi realizado tardiamente, fato que implica diretamente no prognóstico e na qualidade de vida do paciente.

Percebe-se que traçar o perfil dos pacientes com potencial risco de desenvolver a doença é o ideal, uma vez que a prevenção ou a detecção precoce reduzem os possíveis danos da doença.

Logo, a atenção dos profissionais na realização dos exames físicos de cavidade oral é fundamental para antecipar o diagnóstico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Paderno A, Morello R, Piazza C. Carcinoma de língua em adultos jovens: uma revisão da literatura. **Acta Otorrinolaringol Ital.** 2018 Jun;38(3):175-180.
2. DA SILVA, Fernanda Alessandra et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um centro oncológico no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, 2020.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2022.
4. SANTOS, Júlio César Saraiva et al. Avaliação Clínico-epidemiológica de Pacientes com Carcinoma de Células Escamosas Oral. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 68, n. 1, 2022.
5. LAU, Linus et al. Histopathologic prognostic indices in tongue squamous cell carcinoma. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 278, p. 2461-2471, 2021.
6. Poling JS, Ma X-J, Bui S, et al. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue. **Oral Oncol** 2014;50:306-10.
7. TAGLIABUE, Marta et al. Oral tongue carcinoma: prognostic changes according to the updated 2020 version of the AJCC/UICC TNM staging system. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 42, n. 2, p. 140, 2022.
8. MAASLAND, Denise HE et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. **BMC cancer**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2014.
9. LI, R. et al. Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. **Head Neck.** v. 37, n. 11, p. 1642-9, 2015.
10. POLEDNAK, A.P.; PHILLIPS, C.J. Cancers coded as tongue not otherwise specified: relevance to surveillance of human papillomavirus-related cancers. **Registry Manager.** v. 41, n. 4, p. 190-5, 2014.

11. Han G, Xu C, Yu D.. Mecanismos correlacionados com a resistência à quimioterapia em cânceres de língua. *J Câncer Res Ther.* 2018; 14:1-5.
12. MARRA, A. et al. Long-term disease-free survival in surgically-resected oral tongue cancer: a 10-year retrospective study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, v. 39, n. 2, p. 84, 2019.
13. MORBINI, P. et al. The evolving landscape of human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma at a single institution in Northern Italy. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, v. 39, n. 1, p. 9, 2019.
14. Ng JH, Iyer NG, Tan MH. Mudança na epidemiologia do carcinoma epidermóide oral da língua: um estudo global. *Cabeça Pescoço.* 2017; 39:297-304.
15. Gontarz M, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J. Fatores preditivos clínico-patológicos no carcinoma de células escamosas da língua e do assoalho da boca. *Folia Med Cracov.* 2013;53(2):73-86.
16. TAGLIABUE, Marta et al. The prognostic role of sex and hemoglobin levels in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, v. 12, 2022.
17. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia como fator prognóstico independente de sobrevida em pacientes com câncer: uma revisão sistêmica e quantitativa. *Câncer* (2001) 91(12):2214–21.
18. Parte II Cabeça e Pescoço. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8ª ed, Amid MB (Ed), **Springer**, Nova York 2017. p.53, retificado na 4ª impressão, 2018.
19. SOUZA, Yamille De Lima; PINHEIRO, Tiago Novaes; CABRAL, Lioney Nobre. Câncer de língua x trauma crônico e xerostomia: há relação?. *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION*, v. 10, n. 3, p. 414-418, 2021.
20. HIROTA, Silvio K.; MIGLIARI, Dante A.; SUGAYA, Norberto N. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem: relato de caso e revisão da literatura. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 81, p. 251-254, 2006.
21. GIRARDI, Fábio Muradás; ZANELLA, Virgílio Gonzales; KROEF, Ricardo Galicchio. Correlation between clinical and pathological data and surgical margins in patients with

squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2, p. 190-195, 2013.

22. MATOS, Felipe Rodrigues de et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma in the ventral surface of the tongue. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, p. 540-540, 2010.

23. BEST, David L. et al. Carcinoma epidermóide de língua em pacientes jovens: série de casos e revisão da literatura. **Revista de Cirurgia Bucomaxilofacial**, v. 79, n. 6, p. 1270-1286, 2021.

24. DOS SANTOS, Fabiano de S. et al. Carcinoma epidermóide de língua: diagnóstico, tratamento e acompanhamento. **Arq Ciênc Saúde**. 2010.

25. PAI, Prathamesh et al. Comparative study of functional outcomes following surgical treatment of early tongue cancer. **Head & Neck**, v. 43, n. 10, p. 3142-3152, 2021.

26. FREITAS, Rivelilson Mendes et al. Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. **Rbac**, v. 48, n. 1, p. 13-8, 2016.

27. ANDRADE, Jarielle Oliveira Mascarenhas; SANTOS, Carlos Antonio de Souza Teles; OLIVEIRA, Márcio Campos. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de epidemiologia**, v. 18, p. 894-905, 2015.

28. GREENBERG, Jayson S. et al. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma: Implications for therapeutic decision making. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 98, n. 3, p. 508-515, 2003.