

# Carcinoma Espinocelular da Língua – Factores de Risco e Importância do Reconhecimento de Lesões Pré-Malignas

Cátia Carvalho Silva\*; Barbas do Amaral\*\*; José Frias Bulhosa\*\*\*

\*Aluna do 6º ano da Licenciatura de Medicina Dentária da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa

\*\*Chefe do Serviço de Estomatologia do Centro Hospitalar do Porto

\*\*\*Docente das disciplinas de Medicina Dentária Preventiva e Comunitária e de Metodologias de Investigação na Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa

(Silva CC, Amaral B, Bulhosa JF. Carcinoma Espinocelular da Língua – Factores de Risco e Importância do Reconhecimento de Lesões Pré-Malignas. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010; 51:49-55)

## Key-words:

Squamous cell carcinoma;  
Tongue;  
Risk factors;  
Pre-malignant lesions;  
Diagnosis

## Palavras-Chave:

Carcinoma Espinocelular;  
Língua;  
Factores de risco;  
Lesões pré-malignas;  
Diagnóstico

**Abstract:** Objective: To discuss the risk factors of squamous cell carcinoma of the tongue as well as emphasize the importance of systematic monitoring for early diagnosis of pre-malignant lesions. Topics: Squamous cell carcinoma of the tongue as other oral malignancy is more common among males aged over 45 years-old; however, this gender rate tends to be less pronounced and more documented in young adults. The tongue presents itself as the preferentially place affected by this type of cancer, representing about 50% of oral carcinomas. Squamous cell carcinoma can be presented in different clinical aspect, like exophytic, endophytic, leukoplakia, erythroplakia or erythroleucoplakia. Patients should avoid exposure to major risk factors: tobacco and alcohol, but other factors may promote the emergence of potentially malignant lesions: viral infections, oral lichen planus, iron deficiency, immunosuppression, food ingestion in extreme temperatures and traumatic agents. Squamous cell carcinoma is often preceded by pre-malignant lesions, but mostly clinically detectable symptoms. These lesions appear to be in the form of leukoplakia, erythroplakia or erythroleucoplakia and whenever they are identified, a conventional biopsy should be performed to obtain a definitive histopathological diagnosis. Developed work: Search based on several primary and secondary databases a Medline/Pubmed database, B-Online, Scielo and Scopus

**Resumo:** Objectivo: Discutir os factores de risco do carcinoma espinocelular da língua assim como enfatizar a importância de uma observação sistemática para um diagnóstico precoce de lesões pré-malignas. Tópicos abordados: O carcinoma espinocelular da língua à semelhança de outros tumores malignos orais é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino com idade superior a 45 anos, no entanto, esta razão (homem/mulher) tende a ser cada vez menos pronunciada e mais documentada em adultos jovens. A língua apresenta-se como o local preferencialmente afectado por este tipo de neoplasia, representando cerca de 50% dos carcinomas orais. O carcinoma espinocelular pode apresentar-se sob diversas formas clínicas, nomeadamente: exofítica, endofítica, leucoplásica, eritroplásica ou eritroleucoplásica. Os doentes devem evitar a exposição aos factores de risco mais comuns: tabaco e álcool mas, outros factores podem propiciar o aparecimento de lesões potencialmente malignas: infecções víricas, líquen plano oral, deficiências em ferro, imunossupressão, alimentos a temperaturas extremas e agentes traumatizantes. O carcinoma espinocelular é frequentemente precedido de lesões pré-malignas, clinicamente detectáveis mas maioritariamente assintomáticas. Estas lesões apresentam-se sob a forma de leucoplasias, eritroplasias ou eritroleucoplasias e sempre que são identificadas, uma biópsia incisional deve ser realizada para a obtenção de um diagnóstico histopatológico definitivo. Trabalho desenvolvido: Tendo por base uma pesquisa bibliográfica realizada nas seguintes bases de dados: Medline database, B-online, Scielo, Scopus.

## Correspondência para:

Cátia Carvalho Silva

E-mail: sofia-carvalho\_31@msn.com

## INTRODUÇÃO

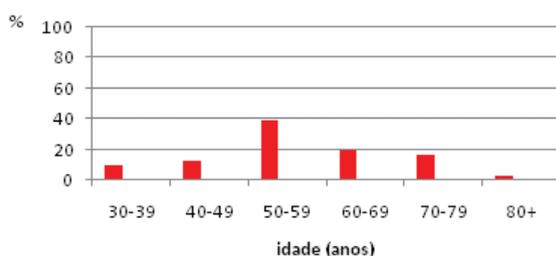
O carcinoma espinocelular é o tipo de carcinoma mais frequente da cavidade oral, representando 90% dos tumores malignos orais<sup>(1-4)</sup>. Este carcinoma de células escamosas da língua à semelhança de outras neoplasias orais, ocorre mais frequentemente em indivíduos entre os 45-50 anos e a partir da sexta década de vida, no entanto, presentemente têm sido documentados numerosos casos deste tipo, nesta localização, em indivíduos mais jovens<sup>(1,2,5)</sup>.

Os principais factores de risco identificados na etiologia desta neoplasia são o tabaco e o álcool, porém outros factores em conjugação podem demonstrar um papel igualmente fulcral na carcinogénese<sup>(6)</sup>.

Numa fase inicial este carcinoma, maioritariamente, apresenta-se sob a forma de uma sútil mancha de cor branca, vermelha ou uma conjugação de ambas, daí a necessidade de o médico dentista, observar com especial atenção este tipo de lesões, principalmente, se factores de risco estiverem associados<sup>(6)</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

No contexto mundial, a proporção de prevalência de carcinoma espinocelular da língua entre homens e mulheres (2:1) tem vindo a diminuir, com um visível aumento de novos casos desta neoplasia entre o sexo feminino a partir do final da década de 80<sup>(2,3,7)</sup>. Segundo Neville e Day tal situação é explicada devido ao facto das mulheres passarem a associar, mais abundantemente, os hábitos etílicos aos hábitos tabágicos<sup>(6)</sup>. As doentes que apresentam carcinoma espinocelular da língua são predominantemente de etnia branca e com idade superior a 55 anos (Gráfico 1)<sup>(8,9)</sup>.



**Gráfico 1** - Doentes portadoras de carcinoma espinocelular da língua, segundo a idade [anos].

No que diz respeito ao sexo masculino a incidência desta neoplasia apresenta a sua maior percentagem nos indivíduos de etnia negra, sobretudo os afro-americanos

(20,5 casos por 100000 habitantes vs 9,7 casos por 100000 habitantes de etnia branca)<sup>(10)</sup>. Segundo Silverman, dos casos estudados entre 1985 e 1996, a sobrevivência aos 5 anos após diagnóstico de carcinoma espinocelular da língua foi de 27,0% nos homens de afinidade populacional negra quando comparado com 47,0% nos de afinidade populacional branca<sup>(11)</sup>.

## FACTORES DE RISCO

Os factores de risco que estão na etiologia deste carcinoma são: o tabaco, o álcool, uso crónico de betel, as infecções víricas, líquen plano oral, deficiências em ferro, casos de imunossupressão, traumatismos (próteses ou cúspides traumatizantes) e alimentos a temperaturas extremas<sup>(4,6,12)</sup>.

### Tabaco

A forte associação entre os carcinomas da cavidade oral e o tabaco está bem estabelecida e cientificamente comprovada<sup>(12)</sup>. Segundo Lewin *et al*, o risco de desenvolver carcinoma é de 5 a 9 vezes maior nos doentes fumadores comparativamente com os não-fumadores, podendo ser 17 vezes superior quando estamos na presença de um doente com elevado consumo tabágico diário (+80 cigarros/dia). Doentes tratados por neoplasia oral apresentam um risco 2 a 6 vezes maior de desenvolver um tumor secundário quando há persistência do hábito<sup>(13)</sup>.

Os actos de mascar ou inalar tabaco também estão associados a uma maior susceptibilidade de desenvolvimento de carcinoma<sup>(14,15)</sup>. Segundo um estudo, de Bouquot e Meckstroth, realizado com mulheres do sudeste americano que inalam tabaco de forma crónica, concluiu-se que apresentavam uma maior vulnerabilidade para desenvolver tumor maligno oral (risco 4 vezes aumentado)<sup>(16)</sup>. Estudos controlados têm demonstrado que o cachimbo e o charuto demonstram uma maior agressividade no processo carcinogénico comparativamente com os vulgares cigarros, e que o risco relativo de desenvolvimento de carcinoma oral é dependente da quantidade de cigarros que o indivíduo consuma<sup>(6,14)</sup>.

A maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de neoplasia oral reside, provavelmente, nas culturas isoladas da Índia e América do Sul, onde essencialmente as mulheres têm o hábito de fumar de forma reversa. Nestes locais, cerca de 50% da população apresenta lesões potencialmente suspeitas<sup>(17)</sup>.

## Álcool

O consumo abusivo do álcool tem sido identificado como um dos mais potenciais factores de risco no processo carcinogénico<sup>(12)</sup>. Estudos de casos controlados têm concluído que o risco que o álcool apresenta é dependente da quantidade e do tempo de dependência do mesmo, assim como a sua combinação com o tabaco. Devido à conjugação dos hábitos, elevado consumo de tabaco e álcool (+ de 100g de álcool/dia), os doentes adquirem um risco 100 vezes superior de apresentarem lesões suspeitas comparativamente com um doente sem estes hábitos<sup>(12)</sup>.

## Betel

Na Índia e no Sudeste da Ásia, culturalmente, os alimentos são exageradamente condimentados e por este motivo, a população especialmente as mulheres, mascam folhas de betel que contêm propriedades cancerígenas, com o objectivo de obterem uma sensação de “boca fresca”. O acto de mascar betel resulta frequentemente na progressão de uma lesão pré-maligna na cavidade oral conhecida por fibrose da submucosa, a qual se não for diagnosticada atempadamente evoluirá sofrendo transformação maligna<sup>(19)</sup>.

## Infecções Víricas

As infecções constituem uma das mais importantes causas preveníveis das neoplasias orais sobretudo o Vírus Papiloma Humano (HPV)<sup>(20)</sup>.

Evidências recentes sugerem que o HPV subtipo 16 foi detectado em mais de 22% dos carcinomas orais e HPV-18 tem sido encontrado em mais de 14% dos mesmos casos. HPV subtipos 16, 18, 31 e 33 são os mais relacionados com casos de displasia e consequentemente carcinoma espinocelular<sup>(21,22)</sup>. O vírus Epstein-Barr apesar do seu importante papel na carcinogénese é presença característica nos carcinomas nasofaríngeos e no linfoma de Burkitt<sup>(23)</sup>.

## Líquen Plano Oral

Um número considerável de estudos tem demonstrado que o líquen plano oral (LPO), sobretudo a forma erosiva, pode estar associada com o aumento do risco de carcinoma, no entanto, outros investigadores têm questionado a veracidade desta correlação<sup>(24)</sup>.

## Deficiência em Ferro

A deficiência em ferro, principalmente a forma mais

severa, conhecida por síndrome de Patterson-Kelly, está fortemente relacionada com o aparecimento desta neoplasia uma vez que o ferro é essencial para o normal funcionamento das células epiteliais<sup>(25)</sup>. Assim, a falta do mesmo vai provocar um “turn-over” de células epiteliais muito mais rápido, o que vai induzir a produção de uma mucosa atrófica ou imatura, mais vulnerável à acção de agentes carcinogénicos<sup>(25)</sup>.

## Imunossupressão

Indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou que tenham sido submetidos a terapêutica imunossupressora para tumores ou transplantes, apresentam maior susceptibilidade de desenvolvimento de carcinoma espinocelular<sup>(5,6,26)</sup>. No que diz respeito aos pacientes com SIDA, devido à sua deficiência imunológica, o seu estado de imunossupressão altera a “vigilância” que destrói as células com mutação maligna daí a imunossupressão ter uma influência carcinogénica evidente<sup>(26)</sup>. Quanto à terapêutica imunossupressora, o que se verifica é que após a realização de um transplante, é necessária a administração de esquemas de imunossupressão medicamentosa com o objectivo de evitar a rejeição do órgão ou do tecido transplantado. No entanto, este estado de imunossupressão influencia os mecanismos de defesa do indivíduo, tornando-o mais susceptível a infecções oportunistas quer sejam de origem bacteriana, fúngica ou vírica daí a maior predisponibilidade para o aparecimento de neoplasia oral<sup>(27)</sup>.

A imunossupressão explica a incidência destas neoplasias nos indivíduos mais jovens<sup>(1,5,26)</sup>.

## LESÕES PRÉ-MALIGNAS

A lesão pré-maligna corresponde a uma condição em que o doente apresenta maior predisponibilidade para desenvolver uma neoplasia<sup>(6)</sup>. O carcinoma espinocelular é frequentemente precedido de alterações na mucosa oral, clinicamente detectáveis e com características histopatológicas de malignidade<sup>(28)</sup>. As lesões pré-malignas apresentam-se na sua maioria como lesões brancas (leucoplasias), vermelhas (eritropiasias) ou uma combinação de ambas (eritroleucoplasias)<sup>(29)</sup>.

## Leucoplasia

O termo leucoplasia foi usado pela primeira vez em 1877 por Schwimmer para descrever uma lesão bran-

ca localizada na língua. A lesão leucoplásica, segundo a OMS, consiste numa mancha/placa branca que não pode ser clínica ou patologicamente caracterizada como outra condição<sup>[6]</sup>. Um correcto diagnóstico diferencial deve ser realizado relativamente a candidíase oral, líquen plano oral, leucoedema e espessamento hiperqueratócito<sup>[28]</sup>.

A localização da leucoplasia tem um significado importante na correlação com a frequência do desenvolvimento de alterações displásicas. Leucoplasias localizadas no bordo lateral da língua são as que mais frequentemente apresentam características malignas. A língua é identificada como uma localização de elevado risco, apresentando uma taxa de transformação maligna de 24,2%<sup>[29]</sup>.

O aspecto clínico da lesão pode ajudar no prognóstico, uma vez que, leucoplasias rugosas têm maior probabilidade de malignizarem do que as de aspecto liso/homogéneo (Figura 1).



**Figura 1** - Leucoplasia homogénea – bordo lateral da língua

Na progressão da leucoplasia a lesão torna-se cada vez mais espessa e branca podendo originar uma superfície fissurada ou irregular (leucoplasias nodulares ou granulosas) ou até mesmo papilar (leucoplasias verrugosas)<sup>[30]</sup>. Menos comum é a lesão leucoplásica verrugosa proliferativa caracterizada por uma ampla extensão e com múltiplos locais envolvidos, maioritariamente presente em pacientes sem factores de risco conhecidos<sup>[31]</sup>.

Apesar das leucoplasias serem mais frequentes no sexo masculino, a maioria dos estudos têm demonstrado que as mulheres que apresentam este tipo de lesão têm maior risco de desenvolver carcinoma oral. Leucoplasias em doentes não fumadores são as mais susceptíveis de transformação maligna<sup>[30]</sup>.

### Eritroplasia

A eritroplasia corresponde apenas a um termo clínico que refere-se a uma lesão vermelha que não pode ser clínica ou patologicamente definida como nenhuma outra condição.

Esta definição exclui todas as condições inflamatórias que podem resultar em lesões desta mesma cor<sup>[28]</sup>. A lesão eritroplásica ocorre mais frequentemente em indivíduos a partir dos 55 anos, no sexo masculino e preferencialmente localizada no bordo lateral da língua<sup>[2]</sup>. Muitas vezes este tipo de lesão encontra-se bem demarcada mas existem situações em que podem gradualmente conjugar-se com a mucosa envolvente.

A eritroplasia é maioritariamente uma lesão assintomática, no entanto, alguns pacientes podem sentir uma ligeira sensação de ardência<sup>[32]</sup>. Embora a eritroplasia não seja uma lesão tão comum como a leucoplasia, apresenta maior probabilidade para desenvolver displasia ou carcinoma<sup>[29]</sup>. Mucosites não-específicas, candidíases, psoríases ou lesões vasculares podem clinicamente mimetizar eritroplasias tornando-se a biópsia necessária para fazermos a distinção entre estas condições. Todas as lesões vermelhas da mucosa oral especialmente as localizadas no pavimento da boca e na face ventral e bordo lateral da língua devem ser sempre encaradas como lesões suspeitas tornando-se a biópsia um procedimento mandatório<sup>[32]</sup>.

## CARCINOMA ESPINOCELULAR DA LÍNGUA

O carcinoma espinocelular da língua corresponde a cerca de 50% dos casos de carcinoma na cavidade oral<sup>[2]</sup>. Este tipo de tumor maligno ocorre frequentemente no bordo lateral posterior da língua e na sua face ventral<sup>[33]</sup>. O bordo lateral da língua juntamente com o pavimento da boca correspondem aos dois locais de maior risco para a carcinogénese, o que pode ser explicado por dois motivos: qualquer agente carcinogénico mistura-se com a saliva que é depositada no pavimento da boca e que fica em contacto constante com a língua; e estas localizações são cobertas por uma mucosa fina, não queratinizada. A queratina funciona como uma barreira protectora que uma vez ausente, torna estes locais mais vulneráveis à acção do agente carcinogénico<sup>[6,28]</sup>.

O carcinoma espinocelular numa fase inicial/intermédia (Figuras 2 e 3), comumente, apresenta-se assintomático, de aspecto subtil, não alarmante, na qual o doente apenas refere a presença de uma úlcera que não cura.

Numa fase avançada (Figuras 4 e 5) apresenta sintomatologia, nomeadamente: dor, hemorragia, perda dentária, disfagia, odinofagia, desenvolvimento de gânglios palpáveis e invasão óssea<sup>[28]</sup>.

Clinicamente, esta neoplasia pode apresentar-se sob diversas formas: massas exofíticas, lesões endofíticas, leucoplásicas, eritroplásicas ou eritroleucoplásicas<sup>[33]</sup>.



**Figura 2** - Carcinoma espinocelular da língua – fase inicial



**Figura 3** - Carcinoma espinocelular da língua – fase intermédia



**Figura 4** - Carcinoma espinocelular da língua – fase avançada



**Figura 5** - Carcinoma espinocelular da língua – fase avançada

Uma lesão exofítica exhibe, caracteristicamente, uma superfície irregular, papilar de cor vermelha ou branca resultante do crescimento de uma lesão ulcerada dando origem a massas exofíticas de aspecto exuberante.

A lesão endofítica apresenta-se como uma área central caracterizada por uma depressão, de forma irregular, ulcerada e envolvida por uma mucosa de cor branca ou vermelha com bordos elevados<sup>[33]</sup>.

Os exemplos de carcinomas espinocelulares leucoplásicos, eritroplásicos e eritroleucoplásicos correspondem aos casos mais precoces em que ainda não se produziu nem uma massa exofítica nem ulcerada, sendo por isso, estes exemplos de neoplasias consequentes das lesões pré-malignas correspondentes<sup>[29,32]</sup>.

Segundo Zini, Czerninski e Sgan-Cohen, no que diz respeito à distribuição desta neoplasia na língua, 75% dos casos localizam-se nos bordos laterais posteriores da língua, 20% nos bordos laterais anteriores e face ventral e cerca de 5% ocorrem na face dorsal da língua<sup>[3]</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Um número significativo de doentes com carcinoma oral são examinados inicialmente por médicos dentistas, daí a importância e a necessidade na obtenção de conhecimentos oncológicos, por parte destes profissionais de saúde, que lhes permitam realizar um adequado exame intra e extra-oral que contribua para um correcto diagnóstico de lesões malignas ou pré-malignas<sup>[34]</sup>.

Assim, realça-se a elevada importância do conhecimento pelos médicos dentistas dos locais de maior risco aquando de um exame da cavidade oral. Deste modo numa inspecção oral é recomendada uma observação atenta, cuidadosa e criteriosa de todas as localizações contemplando também as menos comuns<sup>[35]</sup>.

Para um exame completo, o clínico deve ainda, extra-oralmente, realizar inspecção geral da cabeça e pescoço assim como a palpação bimanual de gânglios linfáticos e das glândulas salivares<sup>[34,35]</sup>.

## CONCLUSÕES

Apesar dos grandes passos que têm sido dados nas recentes décadas tendo em vista a melhoria do prognóstico dos cada vez mais numerosos casos de cancro, o carcinoma espinocelular da língua à semelhança de outras neoplasias orais não segue essa melhoria semelhante. A demora na identificação e no reconhecimento de lesões pré-malignas contribuem para estádios avançados de cancro à data do diagnóstico o que vai obrigar à aplicação de terapêuticas

mais agressivas e conseqüentemente, pior sobrevivência para o doente alertando por isso, para a necessidade de um diagnóstico precoce. Em termos de intervenção em saúde pública devem ser realizados esforços no sentido de conscientizar a população da necessidade e importância da

realização de exames periódicos de inspeção da cavidade oral assim como evitar hábitos de risco que estejam na etiologia do carcinoma oral.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Hirota SK, Migliari DA, Sugaya, NN. Oral squamous cell carcinoma in a young patient – Case report and literature review. *An Bras Dermatol.* 2006;81:251-254.
- 2 - Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:194-200.
- 3 - Zini A, Czerninski R, Sgan-Cohen HD. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med* 2009 [em publicação].
- 4 - Scully C, Bagan J. Oral Squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 2009;15:38-99.
- 5 - Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Sociodemographic and etiological differences of head and neck squamous cell carcinoma in young and old patients in Southern Iran. *J Craniofac Surg* 2010;21:126-128.
- 6 - Neville BD, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 19-215.
- 7 - Tadbi AA, Mehrabani D, Heydari ST. Sociodemographic and etiologic differences of malignant orofacial tumors in Iran. *J Craniofac Surg.* 2009;20:837-840.
- 8 - Amorim Filho FS, Sobrinho JA, Rapoport A, Carvalho MB, et al. Study of demographic, occupational and co-carcinogenetics factors in squamous cell carcinoma of base of the tongue in women. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69:472-478.
- 9 - Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, Point D, Rodriguez J. Women and squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: is there something new? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1914-1920
- 10 - Ho PS, Chen P, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang Y. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2009;9-260.
- 11 - Silverman S Jr. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 2001;132: 75-115.
- 12 - Lubin JH et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009;937-947.
- 13 - Lewin F et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. A population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998;82: 1367-1375.
- 14 - Strycharz M, Polz-Dacewicz M, Gotlabek W, Swietlicki M, Kupisz K. Tobacco smoking as a risk factor for oral cancer. *Przegl Lek.* 2008;53:446-450.
- 15 - Jayalekshmi PA, Gangadharan P, Akiba S, Nair RR, Tsuji M, Rajan B. Tobacco chewing and female oral cavity cancer risk in Karunagappally cohort, India. *Br J Cancer.* 2009;100:848-853.
- 16 - Bouquot JE, Meckstroth RL. Oral cancer in a tobacco – chewing U.S. population – no apparent increased incidence or mortality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:697-706.
- 17 - Alvarez Gómez et al. Reverse Smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:1-8.
- 18 - McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J* 2008;53:302-305.
- 19 - Chen YJ, Chang JT, Liao CT, Wang HM, Yen TC, Chiu CC, Lu YC, Li HF, Cheng AJ. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2008;99:1507-1514.
- 20 - Acay R, Rezende N, Fontes A, Aburad A, Nunes F, Sousa S. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23:271-274.

- 21 - Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1875-1880.
- 22 - Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res.* 2009; 88: 300-6.
- 23 - Kis A, Fehér E, Gáll T, Tar I, Boda R, Tóth ED, Méhes G, Gergely L, Szarka K. Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oral Sci.* 2009;117:536-540.
- 24 - Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int.* 2009;40:235-242.
- 25 - Ben Gamra O, Mbarek C, Mouna C, Zribi S, Zainine R, Hariga I, El Khedim A. Plummer-Vinson syndrome. *Tunis Med.* 2007;85:402-404.
- 26 - Santos Pinheiro R, França TT, Ribeiro CM, Leão JC, de Souza IP, Castro GF. Oral manifestations in human immunodeficiency virus infected children in highly active antiretroviral therapy era. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:613-622.
- 27 - Vésgo G, Járny J. Malignant tumors following renal transplantation. *Orv Hetil.* 2007; 148:2115-2123.
- 28 - Loeb I, Evrard L. Precancerous and cancerous lesions of the oral cavity. *Rev Med Brux.* 2008;29: 267-272.
- 29 - Grajewski S, Groneberg D. Leukoplakia and erythroplakia-two oral precursor lesions. *Laryngorhinootologie.* 2009;88:666-72.
- 30 - Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. Oral leukolakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliorg.* 2009;100: 669-684.
- 31 - Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol.* 2009;80:274-281.
- 32 - Suter VG, Morger R, Altermatt HJ, Spieler P, Bornstein MM. Oral erythroplakia and erythroleukoplakia: red and red-white dysplastic lesions of the oral mucosa-part 2: cytodiagnosis, pathogenesis, therapy, and prognostic aspects. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2008;118:510-518.
- 33 - Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue Cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:229-36.
- 34 - Gil Z, Fliss DM. Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:296-300.
- 35 - Visscher, JG. Treatment and prognosis of oral cancer. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2008;115:192-198.