

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/08/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Luigi Carrara Cristiano

**Perfil epidemiológico dos pacientes com cânceres de cabeça e
pescoço no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de
Botucatu**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina

Orientador: Professor Associado José Vicente Tagliarini

**Botucatu
2022**

LUIGI CARRARA CRISTIANO

**Perfil epidemiológico dos pacientes com cânceres de
cabeça e pescoço no Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Medicina

Orientador: Professor Associado José Vicente Tagliarini

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cristiano, Luigi Carrara.

Perfil epidemiológico dos pacientes com cânceres de cabeça e pescoço no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / Luigi Carrara Cristiano. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: José Vicente Tagliarini

Capes: 40102025

1. Cabeça - Câncer. 2. Pescoço - Câncer. 3. Taxa de sobrevida. 4. Epidemiologia. 5. Hospitalização.

Palavras-chave: Cabeça; Câncer; Epidemiologia; Pescoço; Sobrevida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Professor Adjunto Dr. José Vicente Tagliarini**, pela confiança, disponibilidade e exemplo. Agradeço por todos os ensinamentos em minha residência médica e pela orientação indispensável para a realização deste trabalho. O senhor sempre me inspirou a buscar a excelência.

Aos meus familiares, especialmente aos meus pais, **Tércio e Eliana**, alicerces de toda minha trajetória, sem vocês nada seria possível. E também à minha irmã, **Mirella**, apesar da distância sei que você está sempre torcendo por mim.

À minha namorada, **Carolina**, por ser minha companheira, por estar sempre ao meu lado e acreditar em mim em todos os momentos.

Aos meus **professores** do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu: Dra. Regina, Dra. Silke, Dr. Carlos, Dr. Norimar, Dr. Marão, Dr. Gustavo, Dr. Bruno, Dra. Alessandra, Dra. Cláudia, Dra. Eliana e Dr. Christiano. Agradeço por todo conhecimento transmitido a mim durante nossos anos de convívio. Vocês são responsáveis pela minha formação e lembro de cada um com carinho imenso, espero novos encontros durante nossas caminhadas.

Aos meus colegas **residentes**, por toda a parceria nos intensos anos da residência médica, imprescindível para a realização deste projeto.

Aos meus **amigos**, que fazem as jornadas serem mais tranquilas.

Aos **pacientes**, razão deste trabalho e de todos os nossos esforços.

À minha casa, **Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP**, pelo acolhimento durante nove anos e por ter me transformado.

Por fim, agradeço a todos os funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e a todas as pessoas que estiveram envolvidas na realização deste projeto.

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!”*

Mário Quintana

RESUMO

Introdução: Os cânceres de cabeça e pescoço são neoplasias muito frequentes e de distribuição global. Tabaco e álcool são reconhecidamente os principais fatores de risco para essas doenças, no entanto a infecção pelo HPV é fator de risco emergente. No Brasil a incidência desses cânceres é expressiva, sendo os portadores diagnosticados frequentemente em estágios tardios da doença, o que determina maior morbimortalidade e pior prognóstico a esses doentes. O Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu atende pacientes com cânceres de cabeça e pescoço. A maior parte dos casos chega ao serviço em estágio avançado com baixa chance de cura. Faz-se necessário o conhecimento do perfil epidemiológico desses pacientes a fim de permitir um melhor atendimento e identificar as possíveis falhas responsáveis pelo insucesso terapêutico e diferentes taxas de sobrevida.

Objetivo: Delinear o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço atendidos no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e identificar fatores relacionados à sobrevida desses pacientes.

Material e Método: Estudo epidemiológico de coorte-transversal. Realizou-se análise de prontuários dos pacientes com cânceres de cabeça e pescoço atendidos em ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e que realizaram caso novo entre junho de 2012 e dezembro de 2019. Os parâmetros analisados foram: profissão, idade, cidade de origem, comorbidades, sintomas principais, histórico de tabagismo e etilismo, sítio tumoral, estadiamento tumoral ao diagnóstico, tratamento realizado e tempos de espera durante o manejo dos pacientes. O desfecho foi a sobrevida livre de doença maior ou igual a 05 anos. Os dados foram analisados de forma descritiva e comparativa visando associação com o desfecho.

Resultados: Foram analisados prontuários de 398 pacientes. Homens representaram 80,65% dos pacientes, sendo a média de idade de 60,54 anos. 91,46% dos diagnósticos anatomopatológicos foram de carcinoma de células escamosas. 55,98% dos pacientes eram tabagistas e etilistas, apenas 17,05% dos pacientes não tinham história de tabagismo ou etilismo. 368 pacientes (92,46%) apresentaram sítio tumoral primário em boca, orofaringe, laringe ou hipofaringe. 73,85% dos pacientes foram diagnosticados com doença em estadio tardio. Quimioterapia associada à radioterapia foi o tratamento realizado pela maioria dos pacientes (61,99%). Apenas 19,02% dos pacientes apresentaram sobrevida maior ou igual a 05 anos. Pacientes com estadios precoces ao diagnóstico, com menores intervalos de tempo entre início do tratamento e diagnóstico anatomopatológico, bem como com menores intervalos de tempo entre início do tratamento e data do caso novo foram associados com sobrevida maior ou igual a 05 anos com significância estatística ($p < 0,05$).

Conclusão: O perfil epidemiológico dos pacientes analisados neste trabalho corresponde ao encontrado na literatura. O diagnóstico dos tumores em estadios precoces e a maior rapidez na instituição do tratamento estiveram relacionados à maior sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço, epidemiologia, sobrevida

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancers are very frequent neoplasias with global distribution. Tobacco and alcohol are recognized as the main risk factors for these diseases, however HPV infection is an emerging risk factor. In Brazil, the incidence of these cancers is expressive, and carriers are often diagnosed in late stages of the disease, determining high morbidity and mortality and worse prognosis for these patients. The Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Service at the Clinical Hospital of Botucatu Medical School assists patients with head and neck cancer. Most of the cases that arrive at the service are in an advanced stage with a low chance of cure. It is necessary to know the epidemiological profile of these patients in order to allow better care and identify possible issues that may be responsible for therapeutic failure and different survival rates.

Objective: To trace the epidemiological profile of patients with head and neck cancer treated at the Head and Neck Surgery Clinic of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School and to identify factors related to the survival of these patients.

Material and Method: Epidemiological cross-sectional cohort study. An analysis was performed considering the medical records of patients with head and neck cancer treated at the Head and Neck Surgery Clinic of Clinical Hospital of Botucatu Medical School and the ones who had a new case between June 2012 and December 2019. The parameters analyzed were: profession, age, city of origin, comorbidities, main symptoms, smoking and alcohol consumption history, tumor site, tumor staging at diagnosis, treatment performed and waiting times during patient management. The outcome was disease-free survival of 05 years or more. The data were analyzed in a descriptive and comparative way aiming at the association with the outcome.

Results: The medical records of 398 patients were analyzed. Men represented 80.65% of patients, with an average age of 60.54 years. 91.46% of the anatomopathological diagnoses were squamous cell carcinoma. 55.98% of the patients were smokers and alcohol consumers, only 17.05% of the patients had no history of smoking or alcohol consumption. 368 patients (92.46%) had a primary tumor site in the mouth, oropharynx, larynx or hypopharynx. 73.85% of patients were diagnosed with late-stage disease. Chemotherapy associated with radiotherapy was the treatment performed on most patients (61.99%). Only 19.02% of patients had a survival time greater than or equal to 05 years. Patients diagnosed in earlier stages, with shorter time intervals between the start of treatment and anatomopathological diagnosis, as well as with shorter time intervals between the start of treatment and the date of the new case were associated with survival time greater than or equal to 05 years with statistical significance ($p < 0.05$).

Conclusion: The epidemiological profile of the analyzed patients in this study corresponds to that found in the literature. The diagnosis of tumors in early stages and faster treatment initiation were related to longer patient survival.

Keywords: Head and neck cancer, epidemiology, survival

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVO	15
3 MATERIAL E MÉTODO	16
3.1 METODOLOGIA ESTATÍSTICA	18
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	38
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
8 ANEXO 1	46

LISTA DE ABREVIATURAS

HPV	Papilomavírus humano
HCFMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
AP	Anatomopatológico
CN	Caso novo
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
INCA	Instituto Nacional de Câncer

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
$\pm$	mais ou menos
$<$	menor
$\geq$	maior ou igual
$+$	mais
$=$	igual
$-$	menos
Δt	intervalo de tempo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Lista de códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) associados aos cânceres de cabeça e pescoço utilizados para levantamento inicial dos prontuários.....	16
---	-----------

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de resumo do levantamento e seleção dos prontuários aptos para análise	17
--	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados de idade, tempos de espera e sobrevida.....	21
Tabela 2. Comparação entre dados e grupos de pacientes com sobrevida < 05 anos e grupo de pacientes com sobrevida $\geq$ 05 anos.....	22
Tabela 3. Comparação entre sobrevida < 05 anos ou $\geq$ 05 anos e idade e tempos de espera.....	23
Tabela 4. Análise univariada - predição do tempo de sobrevida livre de doença.....	23

1 INTRODUÇÃO

Os cânceres de cabeça e pescoço incluem as neoplasias originadas nas superfícies mucosas da cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, glândulas salivares maiores e menores sendo o carcinoma de células escamosas o tipo mais comumente encontrado.^{1,2,3}

Sabe-se que os cânceres de cabeça e pescoço são tumores muito frequentes e de distribuição global. Estima-se que em 2018 ocorreram 887.659 casos novos de cânceres de cabeça e pescoço no mundo divididos entre lábio e cavidade oral (354.864 casos novos), laringe (177.422 casos novos), nasofaringe (129.079 casos novos), orofaringe (92.887 casos novos), hipofaringe (80.608 casos novos) e glândulas salivares (52.799 casos novos).⁴ Tratam-se de doenças de distribuição heterogênea e que variam suas taxas de incidência de acordo com as diferentes localidades geográficas e com os diferentes níveis de exposição de suas populações aos fatores de risco para seu desenvolvimento.⁵

Tabaco e álcool são reconhecidos como os principais fatores de risco para cânceres de cabeça e pescoço.^{1,3,5} Estima-se que pelo menos 75% desses cânceres diagnosticados nos Estados Unidos, Europa e outras regiões industrializadas sejam decorrentes do uso combinado de cigarro e álcool.⁶ A fumaça do tabaco contém aproximadamente 5.000 produtos químicos dos quais pelo menos 60 demonstraram possuir propriedades antigênicas, citotóxicas, mutagênicas ou carcinogênicas.^{5,7} O risco relacionado ao uso do tabaco mostra forte relação com dose, frequência e tempo de uso da substância.⁶ O álcool, por sua vez, juntamente aos seus metabólitos, particularmente o acetaldeído, também é responsável por alterações mutagênicas relacionadas à carcinogênese no trato aerodigestivo, ainda que em menor proporção do que quando comparado ao uso isolado do tabaco.^{5,6,8} Todavia, existe grande impacto no efeito do consumo do álcool quando associado ao tabaco, sendo o sinergismo do uso dessas substâncias responsável por efeito multiplicador no risco de se desenvolver cânceres de cabeça e pescoço.^{3,9}

Outra condição atualmente bastante abordada é a infecção pelo HPV, que mostrou ser um fator de risco emergente para esses cânceres, notadamente nos países desenvolvidos e nos cânceres de boca e orofaringe, sendo o subtipo HPV 16 o mais fortemente associado.^{1,10}

Homens, na maioria dos países, são acometidos de duas a cinco vezes mais do que as mulheres, fato explicado provavelmente pelo maior abuso no consumo de tabaco entre homens do que entre mulheres.^{3,11} Observa-se também que o risco de desenvolver essas

doenças é progressivo conforme o aumento da idade, sendo a média do diagnóstico para a maioria dos subsítios entre a sexta e sétima décadas de vida.³ As neoplasias ocorrem com maior frequência em indivíduos com menor escolaridade e indicadores socioeconômicos menores.^{3,12}

No Brasil, a frequência dos cânceres de cabeça e pescoço também é expressiva, sendo a proporção desses cânceres com etiologia associada ao consumo de álcool e tabaco similar ao encontrado na América Latina e maior do que em outras regiões do mundo.¹³ Dessa forma, observa-se que o consumo dessas substâncias, ainda é elevado no país. Fato comprovado pelo III Levantamento Nacional sobre Uso de Drogas pela População Brasileira, o qual mostrou que 11,7% dos brasileiros entre 12 e 65 anos eram usuários de álcool e tabaco em 2015.¹⁴ Sendo assim, estimam-se 11.180 casos novos de câncer de cavidade oral (localização primária em lábios, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe) em homens e 4.010 em mulheres, além de 6.470 novos casos novos de câncer de laringe em homens e 1.180 em mulheres para cada ano do triênio 2020-2022.¹⁵

Soma-se à alta incidência do câncer de cabeça e pescoço no Brasil o agravante da predominância de pacientes com tumores extensos, metástases regionais e estágios avançados da doença ao diagnóstico, que determina um pior prognóstico para esses doentes.¹⁶ Apenas em 2018 foram registrados no Sistema de Informação de Mortalidade do Brasil 6455 óbitos por câncer de lábio e cavidade oral, 2031 óbitos por câncer de orofaringe, 4455 óbitos por câncer de laringe e 431 óbitos por câncer de hipofaringe, demonstrando-se a elevada mortalidade relacionada aos cânceres de cabeça e pescoço no país.¹⁷

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu existe serviço especializado em Cirurgia de Cabeça e Pescoço, no qual se atende pacientes provenientes das regiões de saúde do Pólo Cuesta, Vale do Jurumirim e Jaú, segundo o Decreto Estadual n. 63.906, de 06 de dezembro de 2018. Observamos que os pacientes suspeitos para câncer de cabeça e pescoço também encontram dificuldades no encaminhamento ao serviço terciário da região, apresentando estágios avançados de doença no primeiro atendimento, associado muitas vezes a dificuldade na compreensão da própria patologia e dos possíveis tratamentos necessários, tais como, quimioterapia, radioterapia ou cirurgias potencialmente mutilantes.

Visto isso, coloca-se a necessidade de se traçar o perfil epidemiológico desses pacientes a fim de permitir melhor atendimento e identificar possíveis falhas responsáveis para as diferentes taxas de sobrevida no curso da doença e tratamento.

6 CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico dos pacientes analisados neste trabalho corresponde ao encontrado na literatura.

O diagnóstico dos tumores em estadios precoces e a maior rapidez na instituição do tratamento estiveram relacionados à maior sobrevida dos pacientes.

A demora no serviço para realização do diagnóstico pode explicar a menor sobrevida dos pacientes.

Fica explícito nesse estudo a necessidade da prevenção primária e secundária dos tumores de cabeça e pescoço na rede de saúde a qual o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu está inserido.

É necessário elaborar ações referentes ao tema nas redes de Atenção Básica da região para educação da população e das equipes de saúde visando melhor sobrevida para os pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(4):381–95.
2. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122–37.
3. Rettig EM, D’Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):379–96.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
5. Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F, Starita N, Annunziata C, et al. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology.* 2015;89(3):125–36.
6. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(10):777–89.
7. Tonini G, D’Onofrio L, Dell’Aquila E, Pezzuto A. New molecular insights in tobacco-induced lung cancer. *Future Oncol.* 2013;9(5):649–55.
8. Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr.* 2010;5(2):121–8.
9. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Kjaerheim K, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(8):725–31.
10. Gillison ML. Human papillomavirus-related diseases: oropharynx cancers and potential implications for adolescent HPV vaccination. *J Adolesc Health.* 2008;43 Suppl 4:S52-60.

11. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014;50(5):387–403.
12. Boing AF, Antunes JLF, de Carvalho MB, de Góis Filho JF, Kowalski LP, Michaluart Jr P, et al. How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(8):709–14.
13. Kfoury SA, Eluf Neto J, Koifman S, Curado MP, Menezes A, Daudt AW, et al. Fração de câncer de cabeça e pescoço atribuível ao tabaco e ao álcool em cidades de três regiões brasileiras. *Rev bras epidemiol.* 2018;21:1–12.
14. Bastos, FIPM, Vasconcellos MTL, De Boni RB, Reis NB, Coutinho CFS. III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: ICICT/FIOCRUZ; 2017.
15. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
16. Santos RA, Portugal FB, Felix JD, Santos PMO, Siqueira MM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer no trato aerodigestivo superior: relevância dos fatores de risco álcool e tabaco. *Rev bras cancerol.* 2012;58(1):21–9.
17. Atty A, Ribeiro C, Migowski A. Relatório sobre o cenário assistencial e epidemiológico do câncer de lábio e cavidade oral no Brasil - 2020. 2020.
18. Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bertelli EC, Ruback MJC, Maniglia JV, Goloni-Bertollo M. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev bras otorrinolaringol.* 2008;74(1):68–73.
19. da Silva FA, Roussenq SC, Gonçalves de Souza Tavares M, Pezzi Franco de Souza C, Barreto Mozzini C, Benetti M, Dias M. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. *Rev. Bras. Cancerol.* [Internet]. 2020;66(1):e-08455.
20. Cooper JS, Porter K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, Gay EG, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head & Neck.* 2009;31(6):748–58.

21. Carvalho LGA. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: um estudo dos registros hospitalares no período de 2000 a 2014 [dissertação]. João Pessoa (PB): Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba; 2017
22. Ribeiro ILA, de Medeiros JJ, Rodrigues LV, Valença AMG, Lima Neto EA. Fatores associados ao câncer de lábio e cavidade oral. *Rev bras epidemiol.* 2015;18(3):618–29.
23. Sousa AR, Koury GVH, Badaranne EBL, Cavalcante H de A, Araújo CNaF. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em hospital de referência. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2016;14(3):129–32.
24. Rocha BQC, Eneas L, Oliveira RG, Verner FS, Junqueira RB. Características epidemiológicas de pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia em Juiz de Fora - MG. *HU rev.* 2017;43(1):71–5.
25. Lorenzi RL. Riscos ocupacionais para câncer de cabeça e pescoço: estudo caso-controle em sete cidades latino-americanas [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2009
26. Khetan P, Boffetta P, Luce D, Stucker I, Curado MP, Menezes A, et al. Occupations and the Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *J Occup Environ Med.* 2019;61(5):397–404.
27. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre câncer da boca. Rio de Janeiro: INCA; 2002.
28. Julião NA, Souza A, Guimarães RRM. Tendências na prevalência de hipertensão arterial sistêmica e na utilização de serviços de saúde no Brasil ao longo de uma década (2008-2019). *Ciênc saúde coletiva.* 2021;26(9):4007–19.
29. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HOC, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(2):305–14.

30. Schimansky S, Lang S, Beynon R, Penfold C, Davies A, Waylen A, et al. Association between comorbidity and survival in head and neck cancer: Results from Head and Neck 5000. *Head Neck*. 2019;41(4):1053–62.
31. Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M Jr, Takes RP, Bradley PJ, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol*. 2010;46(10):712–9.
32. Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(1):27–32.
33. Omura G, Ando M, Saito Y, Kobayashi K, Yamasoba T, Asakage T. Comorbidity as predictor poor prognosis for patients with advanced head and neck cancer treated with major surgery. *Head Neck*. 2016;38(3):364-369.
34. Genther DJ, Gourin CG. Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly. *Head Neck*. 2015;37(5):685-693
35. Väisänen JA, Alho OP, Koivunen PT, Esa L. Cause-specific mortality in patients with head and neck cancer: Long-term follow-up of a population-based cohort from 1986 to 2012 accounting for competing risks. *Oral Oncol*. 2018;79:20–6.
36. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):92.
37. Alho OP, Teppo H, Mäntyselkä P, Kantola S. Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases. *CMAJ*. 2006;174(6):779–84.
38. Machiels JP, Leemans CR, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462–75.

39. Instituto Nacional de Câncer. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2021.
40. Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2003;47(1):65–80.
41. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* . 2004;96(2):99–106.
42. Instituto Nacional de Câncer. Dados e números da prevalência do tabagismo [Internet]. Rio de Janeiro: INCA [atualizado em 2022 13 de maio de 2022; citado em 07 junho de 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-prevalencia-tabagismo>
43. D’Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* . 2007;356(19):1944–56.
44. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JEF, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer* . 2014;50(15):2636–48.
45. Rahimi S. HPV-related squamous cell carcinoma of oropharynx: a review. *J Clin Pathol*. 2020;73(10):624.
46. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294–301.
47. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shan’gina O, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):166–81.

48. Bergamasco VDB, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. *Rev bras cir cabeça pescoço*. 2008;15–9.
49. Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. *Head Neck*. 2004;26(1):31–8.
50. Hollows P, McAndrew PG, Perini MG. Delays in the referral and treatment of oral squamous cell carcinoma. *Br Dent J*. 2000;188(5):262–5.
51. Jones TM, Hargrove O, Lancaster J, Fenton J, Shenoy A, Roland NJ. Waiting times during the management of head and neck tumours. *J Laryngol Otol*. abril de 2002;116(4):275–9.
52. Entezami P, Thomas B, Mansour J, Asarkar A, Nathan CA, Pang J. Targets for improving disparate head and neck cancer outcomes in the low-income population. *Laryngoscope Investig Otolaryngo*. 2021;6(6):1481–8.
53. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. abril de 2008;83(4):489–501.
54. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol*. 2019;30(5):744–56.
55. Gao J, Panizza B, Johnson NW, Coman S, Clough AR. Basic consideration of research strategies for head and neck cancer. *Front Med*. 2012;6(4):339–53.
56. Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23(9):718–24.
57. Sigel K, Bonomi M, Packer S, Wisnivesky J. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1912–7.

58. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Lyon: IARC, 2008.
59. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1890–900.
60. Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino ÉC, Goloni-Bertollo EM. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Braz j otorhinolaryngol*. abril de 2013;79:239–47.
61. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study. Lyon: IARC, 1999.
62. dos Santos FM, Viani GA, Pavoni JF. Avaliação da sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado tratados em um único centro. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(1):3–10.
63. Todos Juntos Contra o Câncer. Observatório de Oncologia faz levantamento sobre o Câncer de Cabeça e Pescoço [Internet]. São Paulo: ABRALÉ [atualizado em 12 de julho de 2021; citado em 14 de junho de 2022]. Disponível em: <https://tjcc.com.br/acontece-tjcc/observatorio-de-oncologia-faz-levantamento-sobre-o-cancer-de-cabeca-e-pescoco/>
64. Allison P, Franco E, Black M, Feine J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol*. março de 1998;34(2):147–53.