

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
NÍVEL DOUTORADO  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO PATOLOGIA BUCAL**

**TAXA E TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER BUCAL  
E DE OROFARINGE NO URUGUAI NO PERÍODO 1997-2014**

**MARIA LAURA COSETTI OLIVERA**

Porto Alegre  
2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
NÍVEL DOUTORADO  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO PATOLOGIA BUCAL**

Linha de pesquisa: Câncer Bucal

*Tese:*

**TAXA E TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER BUCAL  
E DE OROFARINGE NO URUGUAI NO PERÍODO 1997-2014**

*por*

**MARIA LAURA COSETTI OLIVERA**

**Orientadora: Profa. Dra. Manoela Domingues Martins**

Porto Alegre

2018

**MARIA LAURA COSETTI OLIVERA**

**Taxa e tendências de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no  
Uruguai no período 1997-2014**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Doutorado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito final para a obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de concentração em Patologia Bucal.

Orientadora: Profa. Dra. Manoela Domingues Martins

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

COSETTI OLIVERA, MARIA LAURA  
COSETTI OLIVERA / MARIA LAURA COSETTI OLIVERA. --  
2018.  
95 f.  
Orientador: Manoela Domingues Martins.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2018.

1. mortalidade. 2. câncer bucal. 3. câncer de  
orofaringe. 4. câncer de língua. I. Domingues Martins,  
Manoela, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Professora Manoela Domingues Martins pelo seu tempo e dedicação e todo o amor pesa à distância que nos separa.

Ao Professor Fernando Neves Hugo, MsC. Amanda Ramos da Cunha e Taiane Schaedler Prass por sua dedicação e valiosa colaboração e sugestões que acrescentaram meu trabalho.

À Professora Susana Vazquez Celhay por seu estímulo e consideração.

A minha mentora, Professora Myriam Perez Caffarena, que me levou pelo caminho vasto e recompensador da Estomatología, ensinou-me a “arte de ensinar” e foi, tantas vezes, minha companheira de rota.

A todos os professores das Faculdades de Odontología da UFRGS e da Udelar que de diversas maneiras tiveram intervenção em meu trabalho.

A todos meus companheiros de Pós-Graduação, com quem tive o prazer de compartilhar muitas instâncias deste doutorado.

Para todos os meus colegas do Departamento de Patologia e Semiologia Oral e Maxilofacial, FOUDELAR, pela sua compreensão quando foi necessário interromper algumas das minhas tarefas.

Para todos meus colegas do Serviço de Urgência da Faculdade de Odontología-Udelar.

À UFRGS e Faculdade de Odontología de UDELAR por tornarem possível a realização de meus cursos de Pós-Graduação e tese do doutorado.

A toda a minha família que, de uma forma ou de outra, permanentemente apoiou-me nesta aventura.

## LISTA DE TABELAS

### *Lista de tabelas da revisão de literatura*

Tabela 1. Classificação clínica (TNM) dos tumores malignos de cavidade bucal baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	15
Tabela 2. Classificação patológica dos linfonodos regionais dos tumores malignos de cavidade bucal baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	16
Tabela 3. Estádios clínicos dos tumores malignos de cavidade bucal baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	17
Tabela 4. Classificação clínica (TNM) dos tumores malignos de orofaringe baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	17
Tabela 5. Classificação patológica dos linfonodos regionais dos tumores malignos de orofaringe baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	18
Tabela 6. Estádios clínicos dos tumores malignos de orofaringe p16-HPV negativos baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	19
Tabela 7. Estádios clínicos dos tumores malignos de orofaringe p16-HPV positivos baseada na 8º edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	20
Tabela 8. Estudos de taxas de mortalidade por cancer de boca e orofaringe descritos mundialmente.	24
Tabela 9: Estudos de taxas de mortalidade por cancer de boca e orofaringe em países de América Latina.	24
Tabela 10: Variação percentual anual (VPA) da mortalidade por cancer de boca e orofaringe em homens.	24
Tabela 11: Variação percentual anual (VPA) da mortalidade por cancer de boca e orofaringe em mulheres.	25

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

### **Lista de abreviaturas da revisão de literatura**

Carcinoma espinocelular	CEC
Papiloma vírus humano	HPV
Carcinoma espinocelular de cavidade bucal	CECB
Carcinoma espinocelular de orofaringe	CECOF
Comissão Honorária de Luta Contra o Câncer	CHLCC
Agência Internacional de Investigação em Câncer	IARC

## SUMÁRIO

	<b>Resumo</b>	1
	<b>Abstract</b>	3
1.	<b>INTRODUÇÃO</b>	5
2.	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	8
2.1	<i>Definições</i>	8
2.2	<i>Epidemiologia</i>	9
2.3	<i>Carcinogênese</i>	11
2.4	<i>Fatores de risco</i>	11
2.5	<i>Aspectos clínico-patológicos</i>	14
2.6	<i>Tratamento</i>	20
2.7	<i>Prognóstico</i>	21
2.8	<i>Mortalidade por câncer de boca e orofaringe</i>	23
3.	<b>OBJETIVOS</b>	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	<i>Objetivos específicos do Artigo 1</i>	29
3.3	<i>Objetivos específicos do Artigo 2</i>	29
4.	<b>ARTIGOS CIENTÍFICOS</b>	30
4.1	Artigo 1: Mortality due to Oral and Oropharyngeal Cancers in Uruguay from 1997 to 2014.	30
4.2	Artigo 2: Trends of mortality due to Oral and Oropharyngeal Cancers in Uruguay from 1997 to 2014	53
5.	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	76
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
	ANEXO	93



## RESUMO

OLIVERA, Maria Laura Cosetti. **Taxa e tendências de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai. 95f.** Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Área de concentração Patologia Bucal – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

O câncer de cavidade bucal e orofaringe é uma neoplasia maligna comum e está associada a grande morbidade e mortalidade. Estudos de tendências de mortalidade por estes cânceres analisando longos períodos de tempo têm sido realizados, porém demonstram variações de acordo com a população estudada. Os objetivos deste estudo foram analisar as taxas e tendências da mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai no período 1997 a 2014. Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais a partir do banco de dados do Departamento de Estadísticas Vitales - Ministério de Saúde Pública de Uruguai no período 1997 a 2014. Foram incluídos os dados de indivíduos cujo óbito esteve associado com o câncer bucal e de orofaringe. Foi analisada a tendência da mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai por distribuição geográfica, por sítio anatômico, por gênero e por faixa etária. As taxas de mortalidade (número de mortes por câncer bucal e de orofaringe por 100.000 habitantes) foram padronizadas por sexo e faixa etária pelo método direto, utilizando como padrão a população mundial no ano de 2011. Para estimação de tendência de mortalidade da série histórica foi utilizada a regressão linear generalizada pelo método de Prais-Winsten e as taxas de mortalidade e médias anuais foram classificadas como ascendentes ( $p < 0,05$  e coeficiente de regressão positivo), descendentes ( $p < 0,05$  e coeficiente de regressão negativo) ou estacionárias ( $p > 0,05$ ). No período estudado, houve 1.696 mortes, 64% delas ocorreram na boca e 36% em orofaringe, a razão das taxas de mortalidade homem-mulher foi de 3.23:1 e mais alta mortalidade observou-se nos tumores de língua. A análise das tendências mostrou que a mortalidade nas duas regiões juntas se manteve estável, mas quando se analisaram por separado, a mortalidade por câncer de boca diminuiu em homens e aumentou nas mulheres, ficando estável na orofaringe. Os sítios onde diminuiu foram base de língua e gengiva, tendendo a aumentar no assoalho da boca. Não se encontrou

associação com factores de risco conhecidos como fumo nem com variáveis socioeconómicas. Apesar das limitações do estudo, conclui-se que no Uruguai a mortalidade por câncer bucal e de orofaringe é alta comparando com países desenvolvidos. As taxas de mortalidade foram maiores em homens entre 50 e 69 anos e em tumores de língua. Embora a tendência permaneça estável tanto na cavidade bucal quanto na orofaringe, houve uma diminuição nos homens nas mortes por câncer de boca. É necessário fazer uma vigilância das estratégias de controle e diagnóstico precoce desta doença e monitorar os resultados das políticas de saúde.

**Palavras chave:** mortalidade, câncer bucal, câncer de orofaringe, câncer de língua

## ABSTRACT

OLIVERA, Maria Laura Cosetti. **Rates and Trends of mortality due to Oral and Oropharyngeal Cancers in Uruguay.95p.** PhD Tesis presented to the Postgraduate Program in Dentistry of the Federal University of Rio Grande do Sul, area of concentration: Oral Pathology – Faculty of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

Cancer of the oral cavity and oropharynx is a common malignant neoplasm and is associated with great morbidity and mortality. Studies of mortality trends for these cancers by analyzing long periods of time have been performed, but they show variations according to the studied population. The objectives of this study were to analyze the rates and trends of oral and oropharyngeal cancer mortality in Uruguay to period 1997-2014. This is a time-series ecological study using secondary data from the database of the Statistics Vitals Department of Public Health Ministry of Uruguay between 1997 and 2014 years. Data of individuals whose death was associated with oral and oropharyngeal cancer were included. The mortality trend for oral cancer and oropharynx in Uruguay was analyzed by geographic distribution, anatomical site, gender and age group. Mortality rates (number of deaths related to oral cancer and oropharynx per 100.000 inhabitants) were standardized by sex and age group using the direct method, taking as reference the world population in the year 2011. To estimate the mortality trends in the historical series according to sex, anatomical site and age group, linear regressions generated by the Prais-Winsten method were used. The mortality rates and annual averages were classified as increasing ( $p < 0.05$  and positive regression coefficient), decreasing ( $p < 0.05$  and negative regression coefficient) or stable ( $p > 0.05$ ). In the studied period there were 1.696 deaths, 64% of them occurred in the mouth and 36% in the oropharynx, the rate male-female was 3.23:1 and higher mortality was observed in the tongue tumors. Analysis of trends showed that mortality in the two regions together remained stable, but when analyzed separately, mortality from oral cancer decreased in men and increased in women, staying stable in the oropharynx. The sites where it decreased were base of tongue and gum, tending to increase in the floor of the mouth. No association was found with known risk factors such as smoking or with socioeconomic variables. Despite

the limitations of the study, it is possible to conclude that in Uruguay, oral and oropharyngeal cancer mortality is high comparing with developed countries. Mortality rates were higher in men between 50 and 69 years and in tongue tumors. Although the trend remained stable in both the oral cavity and the oropharynx, there was a decrease in men in mouth cancer deaths. It is necessary to monitor the strategies of control and early diagnosis of this disease and to monitor the results of the health policies.

**Keywords:** mortality, oral cancer, oropharyngeal cancer, tongue cancer

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo mais comum dentre as neoplasias malignas em cabeça e pescoço (WARNAKULASURIYA, 2009). Estima-se que, no mundo em 2018, ocorreram cerca de 500.000 casos de câncer de cavidade bucal e orofaringe no mundo sendo que destes, 400.000 casos são em boca ficando esta região com o 14º (décimo quarto) lugar entre os cânceres em todo o corpo (BRAY et al. 2018). Dentre os casos, três em cada quatro casos novos ocorrem nos países em desenvolvimento fazendo com que nesses países esta neoplasia represente cerca de 3% do total de cânceres (JEMAL et al. 2007). Ainda em 2018 foram estimadas 250.000 mortes em decorrência desta doença no mundo (BRAY et al. 2018).

Devido a esta alta incidência, aliada as altas taxas de mortalidade, o câncer de cavidade bucal e orofaringe é considerado um importante problema de saúde pública em vários países (SHIELD et al. 2017; HUSSEIN et al. 2017; FERLAY et al. 2010; LAMBERT et al. 2011). Apesar das inovações em ciência básica, em pesquisa clínica e os avanços significativos nas técnicas cirúrgicas e de radioterapia observados nos últimos anos, apenas 30 a 50% dos doentes estarão vivos após três anos, indicando uma baixa taxa de sobrevida global (CHERAGHLOU et al. 2018; HADDAD e SHIN 2008; WINN et al. 2015; JANSEN et al. 2015). Nos últimos anos, estudos de incidência e mortalidade por câncer mostraram que os sítios da cavidade bucal e faringe aumentaram sua carga global, sendo maior a quantidade de anos de vida perdidos considerando a população mundial (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2108). Estes dados demonstram que os tratamentos atuais para o câncer de cavidade bucal e orofaringe são de eficácia limitada na prevenção da recorrência e progressão do tumor, e uma proporção significativa dos pacientes desenvolvem recorrência local e metástases especialmente em linfonodos regionais (QUINLAN-DAVIDSON et al. 2017; KAMINAGAKURA et al. 2010; HASEGAWA et al. 2015). Estudos recentes mostram que a incidência do câncer bucal e orofaríngeo está aumentando mais a mortalidade está diminuindo, pelo que os pacientes têm uma maior sobrevida mas com sequelas importantes da doença. As pessoas que foram submetidas a tratamentos por

câncer bucal e orofaríngeo têm pior qualidade de vida que a população geral (BARRIOS et al. 2015).

Diversos fatores têm sido descritos como de risco para o desenvolvimento de CEC e parecem agir conjuntamente principalmente aumentando a taxa de mutações nas células. Fatores exógenos relacionados ao estilo de vida, especialmente o consumo de tabaco e álcool, parecem ser particularmente importantes, assim como, em alguns casos, a exposição à luz solar, o betel e infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) também tem sido descritos como fatores associados (D'SOUZA e ADDEPALLI 2018; COHEN et al. 2018; ANDISHEH-TADBIR et al. 2010). Fatores intrínsecos como a desnutrição, condição sistêmica, idade, gênero, fator hereditário e genes oncogênicos são relatados (GALBIATTI et al. 2013). Recentemente, o câncer de orofaringe foi correlacionado com o HPV, vírus sexualmente transmissível, o que aumenta o risco em jovens não expostos ao tabaco. Os dados publicados mostraram que os tumores relacionados com o HPV prevalecem em homens brancos, de nível socioeconômico médio-alto, não fumantes e se ubican na base de língua e amígdalas (RETTIG et al. 2018; OSAZUWA-PETERS et al. 2017). Os genótipos predominates são HPV 16 e 18 (OWOSHO et al. 2018).

No Uruguai, um país com 3.286.314 milhões de habitantes (INE, 2011), em 2014 a Comissão Honorária de Luta Contra o Câncer (CHLCC) publicou o levantamento de câncer no país no período de 2007 - 2011, porém neste estudo o CEC não foi estudado de forma isolada. O estudo aponta que o câncer de cavidade bucal e de orofaríngeo possui maior incidência em homens ( $n = 1079$  casos), ocupando o sétimo lugar, com uma mortalidade de 6,5% em relação ao total equivalendo a uma taxa de 10,33 casos por 100.000 homens. Nas mulheres, no mesmo período, foram identificados 404 casos perfazendo uma taxa de 2,76 por 100.000 mulheres. Em Montevideu, o número de casos em homens foi de 468, equivalendo a 11,37 a cada 100.000 homens e 201 casos em mulheres, perfazendo 2,99 casos a cada 100.000 mulheres (BARRIOS et al. 2014). Num estudo publicado pelo grupo de Oliveira et al. em 2015, foram analisados dados a respeito do prognóstico de carcinoma espinocelular da boca (CECB) na população uruguaia. Os resultados mostraram que 79,4% eram homens com distribuição homem:mulher de 3.8:1. A média de idade foi de 60,75

anos. A análise univariada mostrou que o estadiamento clínico tem associação significativa com o tabagismo ( $p = 0,04$ ), quantidade de tabaco ( $p = 0,018$ ), aspecto clínico ( $p = 0,009$ ), tamanho do tumor ( $p = 0,001$ ) e metástases regionais ( $p = 0,001$ ). Nos homens portadores de CECB foi achada associação com o consumo de tabaco e álcool. O prognóstico desfavorável dos CECB (óbito) foi significativamente relacionado com aspecto clínico ( $p = 0,02$ ), tamanho ( $p = 0,001$ ), metástases regionais ( $p = 0,016$ ) e estadiamento clínico ( $p = 0,002$ ). A maioria dos pacientes que evoluíram a óbito exibiram tumores com aspecto de úlcera (93,9%), tamanhos avançados - T3/T4 (90,2%), metástases regionais (66%) e foram classificadas no estágio III/IV (94,1%) na classificação TNM. Conclui-se que no Uruguai o diagnóstico do CECB é tardio e associado a baixas taxas de sobrevivência (OLIVEIRA et al. 2015).

No que diz respeito à mortalidade pelo câncer bucal, a maior parte dos países estimam que entre 3 a 4 a cada 100.000 homens e 1,5 a 2 a cada 100.000 mulheres, segundo taxas idade-ajustadas (WARNAKULASURIYA, 2009). No Uruguai, o levantamento realizado entre 2002 - 2006 mostra uma taxa de mortalidade para o câncer bucal e faríngeo ajustada por idade de 6,06 cada 100.000 habitantes em homens, sem descrever os dados para as mulheres (BARRIOS et al. 2010). Outro estudo mostra entre 2004 - 2008, uma taxa de mortalidade ajustada por idade de 6,46 a cada 100.000 habitantes em homens e de 1,16 cada 100.000 habitantes nas mulheres (BARRIOS et al. 2011). De acordo com a última informação disponível na Divisão Estatística do Ministério de Saúde Pública, no ano 2014 as mortes por câncer constituem aproximadamente um quarto (25,1%) do total das mortes registradas no Uruguai (MSP, 2014). Neste país não há políticas públicas para prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal. O conhecimento das tendências de mortalidade de uma doença permite planejar e monitorar estratégias de prevenção para seu controle.

O estudo proposto tem limitações devido aos dados secundários usados que podem ter sob ou sobregistros, nem é possível avaliar sua confiabilidade, mais ainda está justificado fazê-lo a fim de monitorar o sistema de cuidados de saúde bucal no Uruguai, entendendo como uma prioridade estabelecer ações que tendam a reduzir as taxas de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Definições

Câncer é um termo genérico que se refere a um amplo grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo, também são usados os termos "tumores malignos" ou "neoplasias malignas". Uma característica do câncer é a multiplicação rápida de células anormais que estende-se para além dos seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo ou espalhar-se para outros órgãos, um processo conhecido como metástase. As metástases são a principal causa de morte por câncer (WHO, 2015).

Anatomicamente a cavidade bucal e a orofaringe são regiões separadas que limitam uma com a outra. Embora os tumores nessas regiões tenham semelhanças, eles são considerados patologias distintas e originais (CHI et al. 2015). O câncer bucal, também chamado "câncer de boca" e "câncer de cavidade bucal" inclui os seguintes sítios: lábios, mucosa jugal, 2/3 anteriores da língua, assoalho da boca, gengiva, trígono retromolar e palato duro. Alguns autores classificam as lesões dos lábios como tumores cutâneos e diferenciam os tumores do vermelhão e de pele do lábio de os da boca (QUEEN et al. 2018; DAWN e LAWRENCE 2013). A orofaringe está localizada atrás da cavidade bucal e o câncer de orofaringe inclui base da língua, palato mole, amígdalas e paredes lateral e posterior da garganta (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Diversos tipos de câncer podem ter origem na cavidade bucal e na orofaringe, mais de 90% deles são CEC e cerca de 3% são tumores malignos das glândulas salivares (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). A WHO em 2017 faz a diferença entre carcinoma espinocelular de cavidade bucal (CECB) e de orofaringe (CECOF) (EI-NAGGAR et al. 2017). O primeiro inclui os dois terços anteriores da língua e é definido como uma neoplasia epitelial invasiva com diferentes graus de diferenciação escamosa e uma propensão para precoces e extensas metástases linfonodais, ocorrendo predominantemente em adultos na 5ª e 6ª décadas de vida, com consumo de tabaco e álcool (MÜLLER, 2017). O segundo inclui base de língua e destaca-se o papel do



HPV na sua patogênese, considerando os tumores associados ao vírus uma entidade distinta (WESTRA e LEWIS 2017).

## 2.2 Epidemiologia

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo. Em 2018, no Globocan, foi relatado que houve 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes por esta doença no mundo, cerca da metade dos novos casos e mais da metade das mortes ocorreram na Ásia, 23,4% dos novos casos e 20,3% das mortes aconteceram na Europa e América teve 21% de incidência e 14,4 % de mortalidade da doença (BRAY et al. 2018). Prevê-se que o número de novos casos aumente em aproximadamente 70% nos próximos 20 anos (IARC/WHO, 2014). Estima-se que em 2030 tenha 21,4 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

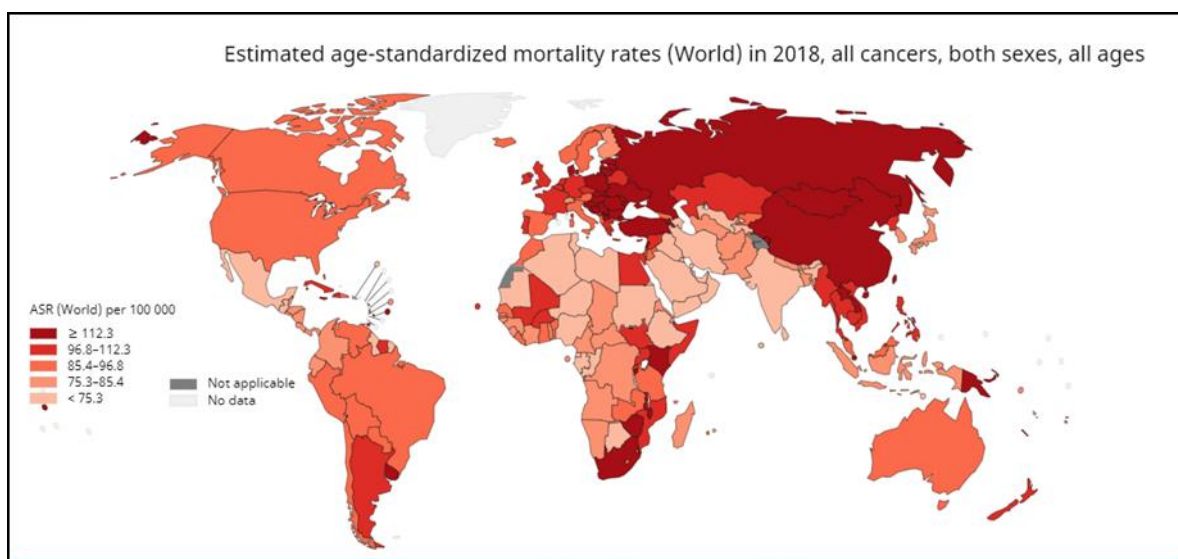


Figura 1. Estimativa de mortalidade por cancer em ambos os sexos, em todas as idades, no mundo em 2018. Fonte: GLOBOCAN, 2018

Coincidindo com o padrão encontrado nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento (WHO, 2016), no Brasil e Uruguai, as neoplasias malignas são a segunda causa mais comum de morte (DATASUS, 2015; MSP, 2015). Aproximadamente 30% das mortes por câncer são devido a cinco

fatores de risco comportamentais e alimentares: alto índice de massa corporal, baixa ingestão de frutas e legumes, falta de atividade física, consumo de tabaco e álcool (WHO, 2015).

No ano de 2012, no Brasil, foram registradas 191.577 mortes por câncer, representando cerca de 16% de todos os óbitos ocorridos nesse ano (DATASUS, 2015). Para o ano de 2014 (estimativa válida também para o ano de 2015), estimaram-se 395.000 casos novos de câncer, 204.000 para o sexo masculino e 190.000 para o sexo feminino, sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma (INCA, 2014 a). No Uruguai, de acordo com a última informação disponível na Divisão Estatística do Ministério de Saúde Pública, no ano 2014 as mortes por câncer constituem aproximadamente um quarto (25,1%) do total das mortes registradas no país (MSP, 2014).

O câncer bucal e de orofaringe é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo. A última estimativa mundial indicou que no ano de 2018 ocorrerão 354.864 novos casos de câncer de lábio e cavidade bucal e aproximadamente 177.384 mortes por ele. Enquanto na orofaringe, serão 92.887 novos casos e 51.005 mortes (BRAY et al. 2018). Conforme os dados de estatística de câncer, mais de 200.000 novos casos de câncer bucal são diagnosticados anualmente no mundo e ocasionam mais de 100.000 mortes (TORRE et al. 2015). As tendências mostram um aumento da incidência no CECOF em países desenvolvidos, enquanto que para CECB permanece estável ou caiu (SIEGEL et al. 2015; CHATURVEDI et al. 2013).

O CECB é mais comum entre os homens, com uma razão homem:mulher de mais de 2:1. A disparidade na relação homem:mulher tornou-se menos pronunciada nos últimos 50 anos, provavelmente devido a uma maior exposição das mulheres aos fatores de risco (NEVILLE e DAY 2002). É mais prevalente entre indivíduos de meia-idade e mais velhos, no entanto, recentemente, um número significativo de novos casos vem sendo reportado em adultos mais jovens, especialmente câncer da língua (CHI et al. 2015). Uma análise realizado pelo International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium entre adultos de até 45 anos ou mais jovens e acima do 45 anos mostrou que a incidência do câncer de língua foi maior no primeiro grupo (16%/11% vs 10.3%/5.9%), em mulheres e homens respectivamente

(TOPORCOV et al. 2015). Respeito da raça, não descrevem-se diferenças na prevalência do câncer bucal em geral. No Estados Unidos da América, tradicionalmente a taxa foi maior em homens pretos, mais nas dos últimas décadas documentaram mudanças na distribuição racial diminuindo a incidência em todas as raças/sexo, excepto em homens brancos (BROWN et al. 2012).

### **2.3 Carcinogênese**

O CEC desenvolve-se ao longo de vários anos, durante este período ocorrem alterações neoplásicas nos tecidos epiteliais, sendo resultado do acúmulo de mutações genéticas e epigenéticas que levam ao desenvolvimento de células com crescimento autossuficiente e autônomo, capazes de escapar da morte celular programada e que se replicam infinitamente através do processo de imortalização pelo alongamento de seus telômeros (TODD et al. 1997). O complexo processo que resulta na manifestação do tumor maligno é denominado carcinogênese, é multifatorial e envolve várias etapas, dentre elas a iniciação, promoção, progressão e manifestação clínica do tumor. A iniciação representa a fase na qual ocorre lesão ao DNA por carcinógenos. Na promoção, as células iniciadas, após a ação de co-carcinógenos, são estimuladas a proliferar de forma descontrolada e a passar o dano genético às células filhas até que formem clones de células mutadas. Este processo é acompanhado de distúrbios de diferenciação e se consolida com a invasão dos tecidos adjacentes por parte das células mutadas, caracterizando as neoplasias malignas (FELLER et al. 2013). Porém, as células tumorais são heterogêneas e destas, apenas uma pequena subpopulação exibe grande potencial proliferativo e são consideradas células-tronco mutadas (do inglês - cancer stem cell - CSC) o que influencia o crescimento tumoral e sua capacidade de resposta aos diferentes agentes terapêuticos (ZHANG et al. 2012).

### **2.4 Fatores de risco**

Diversos fatores têm sido descritos como de risco para o desenvolvimento de CECB e parecem agir conjuntamente, principalmente

aumentando a taxa de mutações nas células (RIVERA, 2015). Geralmente os mesmos fatores são descritos em relação com o CECOF (CHI et al. 2015). Fatores exógenos relacionados ao estilo de vida, especialmente o consumo de tabaco e álcool, parecem ser particularmente importantes, assim como, em alguns casos, a exposição à luz solar, o betel e infecção pelo HPV também tem sido descritos como fatores associados (ANDISHEH-TADBIR et al. 2010). Fatores intrínsecos como a desnutrição, condição sistêmica, idade, gênero, fator hereditário e genes oncogênicos são relatados (GALBIATTI et al. 2013).

O tabaco é um dos principais fatores de risco para os dois tumores (SEOANE-ROMERO et al. 2012; KANG et al. 2011) e isso se aplica não só para o tipo fumado, mas também para o tabaco sem fumaça (smokeless tobacco) (WARNAKULASURIYA e RALHAN 2007), embora alguns estudos tenham sugerido um risco um pouco menor para a última forma (BOFFETTA et al. 2008). Há cerca de um risco 20 vezes maior de CEC em fumantes pesados de tabaco e uma relação dose-resposta forte. O risco aumenta com o número de cigarros consumidos por dia e a duração do hábito de fumar. Relações dose-resposta foram observadas para a frequência e a duração de mastigar tabaco e beber álcool, bem como na duração do tabagismo de bidi (MUWONGE et al. 2008). Uma metanálise estimou um risco relativo de 6,76 para CECB e 3,43 para CECOF entre fumantes de tabaco em comparação com não fumantes (GANDINI et al. 2008). Os habitantes de alguns países do Sudeste asiático têm o hábito de mascar uma mistura de folhas de betel, noz de areca com ou sem tabaco, eles têm um risco muito elevado de CECB e CECOF, especialmente CEC de mucosa jugal (GUHA et al. 2014).

O álcool é outro importante fator relacionado com CECB e CECOF. Produz um risco cerca de cinco vezes maior para os bebedores pesados, e há uma relação dose-resposta (PELUCCHI et al. 2008). Há um risco maior de desenvolvimento de CEC em pessoas que associam o álcool e o fumo, principalmente na forma pesada (HASHIBE et al. 2009). No Uruguai, De Stefani et al (2007) encontraram associação de tabaco preto e uso de álcool com câncer de boca e faringe (DE STEFANI et al. 2007). Fumar aumenta o acetaldeído após o consumo de álcool assim como o consumo de bebidas alcoólicas aumenta a ativação de pró-carcinógenos presentes no tabaco devido

ao aumento da ativação metabólica, induzida por um sistema de biotransformação microsossomais do citocromo P450-2E1-dependente observado tanto na mucosa como no fígado (SEITZ e CHO 2009).

O consumo de mate, uma infusão quente preparada com erva *Ilex paraguariensis*, tem sido proposto como possível factor de risco do CECB e CECOF. Esta bebida é consumida de maneira habitual em Uruguai, Argentina, Paraguai e sul do Brasil. Os estudos não são concluyentes com respeito a este hábito, a maioria deles relaciona a injúria térmica e química do consumo de mate com câncer de esófago e faríngeo, mais não tem sido comprovada a associação com CECB (DNEO-PELLEGRINI et al. 2012; STEFANI et al. 2011; GOLDENBERG et al. 2003). Embora, de acordo com a IARC o consumo de mate quente é potencialmente cancerígeno em humanos (IARC, 1991).

A exposição crônica ao sol é um fator importante no risco de CECB no lábio inferior, sendo relevante nas regiões tropicais e subtropicais (CARVALHO et al. 2010), especialmente em trabalhadores rurais, pescadores, marinheiros, surfistas. Também ligado ao CECB se descrevem os traumas crônicos da mucosa bucal e falta de higiene oral (OJI e CHUKWUNEKE 2012; PIEMONTE et al. 2010).

Alguns microorganismos, como *Candida albicans*, por mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos, parecem ser um fator de risco para o CECB (WANG e GANLY 2014). A infecção pelo HPV tem sido positivamente correlacionada com CECB e CECOF, especialmente o segundo (MIRGHANI et al. 2015). Os tumores associados com HPV têm um prognóstico melhor e são mais freqüentes em jovens (WEATHERSPOON et al. 2015). O melhor prognóstico dos tumores HPV-positivos indica diferenças biológicas fundamentais com aqueles negativos para HPV, embora estas diferenças ainda não estejam totalmente claras (OSAZUWA-PETERS et al. 2017). Com relação ao tratamento, as guías baseiam-se atualmente no status de HPV do tumor, para aqueles HPV-positivos são recomendados tratamentos de menor intensidade, tais como quimioterapia e radioterapia de dose reduzida, além de cirurgias menos invasivas (ADELSTEIN et al. 2017).

Uma história familiar de câncer aumenta o risco de CECB e CECOF, especialmente em jovens (DHOLAM e CHOUKSEY 2016). A alimentação é

outro fator relacionado ao câncer bucal e de orofaringe. Uma dieta com pobre consumo de frutas e de vegetais tem sido associada a um aumento do risco para o desenvolvimento da doença (CHI et al. 2015; NEVILLE e DAY 2002; WINN, 1995).

## **2.5 Aspectos clínico-patológicos**

O CECB muitas vezes é precedido por lesões brancas ou vermelhas (leucoplasias ou eritropias) e em ocasiões mistas (leucoeritropias). (WARNAKULASURIYA et al. 2007). As leucoplasias não homogêneas têm maior risco de transformação carcinomatosa, assim como aquelas com displasia epitelial. Lesões localizadas na língua e assoalho da boca ou maior do que dois centímetros mostram também mais progressão para o câncer (LIU et al. 2012). Ao contrário do leucoplasia, a maioria das eritropias tem displasia de alto grau constituindo um carcinoma in situ o mesmo um CEC invasor (REICHART e PHILIPSEN 2005). Outras vezes o CECB não é precedido por distúrbios potencialmente malignos, ele aparece como uma úlcera irregular, bordas induradas e/ou uma lesão de crescimento exofítico ou endofítico (VAN ZYL e BUNN 2012).

O CECOF frequentemente se desenvolve na região das amígdalas ou a base da língua, sua aparência é uma massa ulcerada ou mudança na cor da mucosa, geralmente uma mancha vermelha. Frequentemente se diagnostica em estádios mais evoluídos que o CECB, é acompanhado de metástases linfonodais, dor de garganta e disfagia. Os tumores relacionados com HPV têm um melhor prognóstico (WANG et al. 2017).

De acordo com a 8ª edição da classificação do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer e a União Internacional Contra o Câncer do ano 2017, os tumores malignos tanto de cavidade bucal como de orofaringe são classificados em quatro estádios clínicos. Esta classificação se baseia no sistema TNM que se refere ao tamanho (T), metástases regionais em linfonodos (N) e metástase a distância (M). Nesta última edição, nos cânceres da cavidade bucal, a profundidade da invasão do tumor (PDI) é incorporada à categoria T, também os linfonodos regionais são classificados segundo a extensão extranodal presente na clínica e no exame histopatológico. As tabelas

1 e 2 mostram as diferentes categorias e a tabela 3 os estadiamentos clínicos. Em relação aos tumores da orofaringe, a classificação distingue entre os relacionados ao HPV p16 e aqueles que não estão associados ao vírus, dado que seu prognóstico e estadiamento diferem. As tabelas 4 e 5 descrevem as classificações clínica e patológica e as tabela 6 e 7 os estadios clínicos. Os sitios anatómicos incluídos na cavidade oral são: lábios (vermelhão, mucosa e comissuras), mucosa jugal, vestibulo bucal, gengivas, mucosa de rebordes, área retromolar, palato duro, porção anterior de palato mole, língua (2/3 anteriores e cara ventral) e assoalho da boca. Enquanto orofaringe inclui base da língua, valécula epiglótica, amígdalas e pilares, parede posterior da orofaringe, porção posterior do palato mole e úvula (BRIERLEY et al. 2017; LYDIATT et al. 2017).

Tabela 1. Classificação clínica (TNM) dos tumores malignos de cavidade bucal baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.

<b>Categoria</b>	<b>Crítérios</b>
<b>Tamanho (T)</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm, $\leq 5$ mm profundidade de invasão (PDI)
T2	Tumor $\leq 2$ cm, PDI $> 5$ mm e $\leq 10$ mm ou tumor $> 2$ cm mas $\leq 4$ cm e $\leq 10$ mm PDI
T3	Tumor $> 4$ cm ou qualquer tumor $> 10$ mm PDI
T4a	Tumor primário moderadamente avançado*
T4b	Tumor primário muito avançado**
<b>Metástases regionais (N)</b>	
NX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem evidência de nódulos linfáticos regionais
N1	Um linfonodo homolateral $\leq 3$ cm
N2a	Um linfonodo homolateral $> 3$ e $\leq 6$ cm sim extensão extranodal
N2b	Múltiplos linfonodos homolaterais $\leq 6$ cm sim extensão

	extranodal
N2c	Linfonodos bilaterais o contralaterais $\leq$ 6 cm sim extensão extranodal
N3a	Um linfonodo > 6 cm sim extensão extranodal
N3b	Um o mais linfonodos > 6 cm com extensão extranodal***

---

**Metástase à distância (M)**


---

M0	Não há metástase à distância
M1	Há metástase à distância

\* Lábios: osso cortical maxilar ou mandibular, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, pele facial. Cavidade bucal: osso cortical maxilar ou mandibular, seio maxilar, pele facial

\*\* Cavidade bucal: espaço mastigatório, placas pterigóideas, base do crânio e/ou carótida interna

\*\*\* Invasão a pele, tecidos moles, músculos e estruturas adjacentes

Tabela 2. Classificação patológica dos linfonodos regionais dos tumores malignos de cavidade bucal baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.

<b>Metástases regionais(N)</b>	<b>Critérios</b>
pNX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
pN0	Não há metástases no nódulos linfáticos regionais
pN1	Metástases num linfonodo homolateral menor a 3 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
pN2a	Metástases num linfonodo homolateral menor a 3 cm em sua maior dimensão com extensão extranodal o entre 3 e 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
pN2b	Metástases em múltiplos linfonodos homolaterais de não mais de 6 cm sem extensão extranodal
pN2c	Metástases no linfonodos bilaterais o contralaterais de não mais de 6 cm sem extensão extranodal
pN3a	Metástases de um linfonodo de más de 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
pN3b	Metástases de um linfonodo de mais de 3 cm em sua maior dimensão com extensão extranodal o múltiplos linfonodos homolaterais ou um ou mais bilaterais o contralaterais com extensão extranodal

---



Tabela 3. Estádios clínicos dos tumores malignos de cavidade bucal baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
Estádio IVB	T1,2,3,4a	N2	M0
	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 4. Classificação clínica (TNM) dos tumores malignos de orofaringe baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.

<b>Categoria</b>	<b>Critérios</b>
<b>Tamanho (T)</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
<b>Tumor p16-HPV negativo</b>	
T1	Tumor ≤ 2 cm na sua maior dimensão
T2	Tumor entre 2 e 4 cm na sua maior dimensão
T3	Tumor > 4 cm na sua maior dimensão ou extensão para a superfície lingual da epiglote
T4a	Tumor invade laringe*, músculos intrínsecos e extrínsecos da língua, palato duro ou mandíbula
T4b	Tumor invade músculo pterigóideo lateral, placas pterigoides, nasofaringe, base do crânio o carótida interna
<b>Tumor p-16-HPV positivo</b>	
T1	Tumor ≤ 2 cm na sua maior dimensão

T2	Tumor entre 2 e 4 cm na sua maior dimensão
T3	Tumor > 4 cm na sua maior dimensão o extensão para a superfície lingual da epiglote
T4	Tumor invade laringe, músculos intrínsecos e extrínsecos da língua, palato duro, mandíbula, músculo pterigóideo lateral, placas pterigoides, nasofaringe, base do crânio ou carótida interna
<b>Metástases regionais (N)</b>	
NX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Sim evidência de nódulos linfáticos regionais
<b>Tumor p16-HPV negativo</b>	
N1	Um linfonodo homolateral $\leq 3$ cm sem extensão extranodal
N2a	Um linfonodo homolateral $> 3$ e $\leq 6$ cm sem extensão extranodal
N2b	Múltiplos linfonodos homolaterais $\leq 6$ cm sem extensão extranodal
N2c	Linfonodos bilaterais o contralaterais $\leq 6$ cm sem extensão extranodal
N3a	Um linfonodo $> 6$ cm sem extensão extranodal
N3b	Um ou mais linfonodos $> 6$ cm com extensão extranodal*
<b>Tumor p-16-HPV positivo</b>	
N1	Um ou mais linfonodos homolaterais $\leq 6$ cm
N2	Um ou mais linfonodos bilaterais ou contralaterais $\leq 6$ cm
N3	Um ou mais linfonodos $> 6$ cm
<b>Metástase à distância (M)</b>	
M0	Não há metastase à distância
M1	Há metastase à distância

\*Invasão a pele, tecidos moles, músculos e estruturas adjacentes

Tabela 5. Classificação patológica dos linfonodos regionais dos tumores malignos de orofaringe baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.

<b>Metástases regionais (N)</b>	<b>Critérios</b>
pNX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados

pN0	Não há metástases em nódulos linfáticos regionais
<b>Tumor p16-HPV negativo</b>	
pN1	Metástases num linfonodo homolateral menor a 3 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
pN2a	Metástases num linfonodo homolateral menor a 3 cm em sua maior dimensão com extensão extranodal ou entre 3 e 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
pN2b	Metástases em múltiplos linfonodos homolaterais de não mais de 6 cm sem extensão extranodal
pN2c	Metástases no linfonodos bilaterais ou contralaterais de não mais de 6 cm sem extensão extranodal
pN3a	Metástases de um linfonodo de más de 6 cm em sua maior dimensão sem extensão extranodal
pN3b	Metástases de um linfonodo de más de 3 cm em sua maior dimensão com extensão extranodal ou múltiplos linfonodos homolaterais ou um ou mais bilaterais ou contralaterais com extensão extranodal
<b>Tumor p16-HPV</b>	
pN1	1 a 4 linfonodos
pN2	5 ou mais linfonodos

Tabela 6. Estádios clínicos dos tumores malignos de orofaringe p16-HPV negativos baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.

Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio IVA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
Estádio IVB	T1,2,3	N2	M0
	T4b	Qualquer N	M0

	Qualquer T	N3	
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1
<hr/>			
Tabela 7. Estádios clínicos dos tumores malignos de orofaringe p16-HPV positivos baseada na 8ª edição da União Internacional Contra o Câncer (UICC) do ano 2017.	Estádio I	T1, T2	N0, N1
	M0		
<hr/>			
Estádio II	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
<hr/>			
Estádio III	T1, T2, T3	N3	M0
	T4	Qualquer N	M
<hr/>			
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

## 2.6 Tratamento

As modalidades terapêuticas utilizadas para tratar CECB e CECOF são a ressecção cirúrgica, quimioterapia e a radioterapia de forma isolada ou em associações. A definição de qual ou quais modalidades terapêuticas serão utilizadas para cada caso se baseia no comportamento biológico do tumor e uma avaliação do grau de disseminação avaliado pelo estadiamento clínico (GOPALAKRISHNA et al. 2015).

De acordo com as guias de práticas clínicas de The National Comprehensive Cancer Network, a cirurgia com remoção de linfonodos do pescoço é o melhor tratamento para tumores em estádios avançados, em geral, em conjunto com terapia pós-operatória adjuvante. Para os tumores em estádios precoces é recomendada radioterapia como tratamento definitivo (FUJIWARA et al. 2017).

A evidência comparando as modalidades de tratamento cirúrgico primário e não cirúrgico para CECB é escassa. No entanto, a cirurgia continua sendo a terapêutica mais utilizada.

## 2.7 Prognóstico

Assim como as taxas de sobrevivência e de mortalidade que são indicadores importantes dos resultados de ações preventivas, existem fatores prognósticos clínicos e histopatológicos que podem prever o comportamento dos tumores e contribuir no manejo.

O câncer bucal e de orofaringe ainda tem um prognóstico geralmente negativo, com valores de cinco anos de sobrevivência de menos de 50% para câncer de língua, cavidade bucal e orofaringe sendo notavelmente maior (90%) para o câncer de lábio (DIZ et al. 2017; MONTEIRO et al. 2018; WARNAKULASURIYA, 2010).

Nos países desenvolvidos, como Estados Unidos tem sido observado um aumento na taxa de sobrevida do CEC após 5 anos de acompanhamento, subiu de 53% durante o período entre 1975 - 1977 para 63% entre 1999 - 2005. Esta diferença pode ser explicada em parte pelo incremento no uso de novos métodos diagnósticos para detectar os casos e câncer em estádios precoces e o uso de novos quimioterápicos (MEHROTRA e GUPTA 2011). Outra possibilidade é que os tumores estejam relacionados com o HPV, sendo melhor seu prognóstico (BENSON et al. 2014). Porém, na maior parte dos demais países em que os programas de diagnóstico de câncer de mama e colo de útero foram eficientes, não foram observados bons resultados nos programas envolvendo o câncer bucal e orofaríngeo.

O diagnóstico do CECO e CECOF na maior parte dos casos é tardio. Os pacientes com frequência atrasam sua visita ao profissional, existem várias razões para isso: sintomas leves e inespecíficos, desconhecimento da doença (ROGERS et al. 2011). Cerca de 60% dos pacientes com CECO chegam aos consultórios odontológicos ou médicos apresentando lesões avançadas (SEOANE-ROMERO et al. 2012). A falta de estratégias de rastreamento impede o diagnóstico precoce.

O prognóstico e sobrevida baseados pelo estadiamento TNM diminuem muito nos estádios mais avançados, sendo a sobrevida aos 5 anos nos casos de estágio I de 80% e de apenas 15% nos casos de estágio IV (WARNAKULASURIYA, 2009). Desta forma, o diagnóstico precoce é de suma importância, porém, a maior parte dos estudos mostram um diagnóstico tardio

para câncer de boca, seguido de alta morbidade e mortalidade (GROOME et al. 2011; SEOANE-ROMERO et al. 2012). Entre as causas de demora no diagnóstico, além das inerentes ao paciente, são apontados vários fatores dentre eles: pouca experiência de profissionais de saúde que recebem de consulta (dermatologistas, médicos de clínica geral) na presença de lesões orais (GORDON et al. 2005) , falhas na equipe de saúde em reconhecer os casos de lesões potencialmente malignas (NATARAJAN e EISENBERG 2011), de identificar sinais e sintomas precoces do câncer bucal, principalmente em pacientes jovens (WARNAKULASURIYA, 2009), com menos de 40 anos, nos quais o câncer bucal é mais infrequente (KREPPEL et al. 2011).

Diferentes fatores têm sido avaliados como marcadores de prognóstico no câncer bucal. Tong et al (2014) estudaram vários parâmetros, com destaque para o tamanho, metástases no linfonodos regionais, estágio clínico e diagnóstico precoce (TONG et al. 2014). Beltrami et al (1992), estudaram a influência prognóstica dos fatores como local do tumor, tamanho, graduação microscópica e conteúdo de DNA (BELTRAMI et al. 1992). Outros autores, como González et al (1998), avaliaram parâmetros clínicos e histopatológicos em relação à sobrevida, os fatores mais importantes foram a localização, tamanho, metástases linfonodais, estadiamento clínico, grau de diferenciação celular e pleomorfismo (GONZÁLEZ et al. 1998). De acordo com Vallecillo et al (2007), há indícios de que a lesão na gengiva aumenta o risco de morte em 1,72 vezes quando comparados a outros sitios. Lesão no trígono aumenta risco de morte em 2,14 vezes, enquanto que pacientes com tumor T3 e T4 mostram um risco de morte 1,89 vezes maior do que aqueles com um tumor em estágios mais baixos (VALLECILLO et al. 2007). Os pacientes com tumor N2a-N2b tem um risco de morte 1,6 vezes maior do que aqueles com um tumor em estágios mais baixos (GHOSHAL et al. 2006).

Os dados publicados pelo estudo de Oliveira e seu grupo concordam com outros trabalhos, onde a forma de úlcera e o estágio TNM ao momento do diagnóstico são fatores associados com baixa taxa de sobrevida (OLIVEIRA et al. 2015; SÜSLÜ et al. 2013; KREPPEL et al. 2011).

## 2.8 Mortalidade por câncer de boca e orofaringe

Espera-se que nos Estados Unidos de América, em 2016, ocorram 48.330 novos casos de câncer de cavidade bucal e faringe e 9.570 mortes por esta causa (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016).

Existem poucos estudos na literatura que mostram taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe em series por longos períodos de tempo. A tabela 8 resume as principais conclusões.

Tabela 8. Estudos de taxas de mortalidade por cancer de boca e orofaringe descritos mundialmente.

Autor	País-Período	Resultados		
		Mortes	Taxa idade- ajustada (/100.000)	
			Homens	Mulheres
Farah 2014	Australia, 1982-2008	13.424	- 0.58	- 0.05
Ordoñez 2014	Cali, Colombia 1984-2011	558	- 2.8	- 0.4
Ramirez 2015	Chile, 2002-2010	1.768	1.69	0.71
Hertrampf 2015	Alemanha, 2003-2012	-	1.4	- 0.3
Morelato 2006	Cordoba, Argentina 1975- 2000	1.005	2.06	0.69
Kachuri, 2013	Canada 1970-2007	-	- 1.3	- 0.6

Na tabela 9 são descritos os dados de mortalidade em alguns países de América do Sul no ano 2013 correspondentes a C00-14 (sítios anatômicos: lábios, cavidade bucal e faringe) publicados pelo IARC/WHO.

Tabela 9: Estudos de taxas de mortalidade por cancer de boca e orofaringe em países de América Latina. Fonte IARC/WHO

País	Mortes		Taxa bruta		Taxa idade-ajustada	
	H	M	H	M	H	M
Argentina	361	230	3.2	1.1	2.8	0.6
Brasil	5.642	1.499	5.6	1.4	5.7	1.2
Chile	196	79	2.3	0.9	1.8	0.5
Colombia	351	205	1.5	0.9	1.6	0.8
Ecuador	54	36	0.7	0.5	0.7	0.5
Paraguay	77	17	2.3	0.5	3.0	0.7
Perú	122	105	0.8	0.7	0.9	0.6
Uruguay	98	31	6.0	4.2	4.2	0.7
Venezuela	305	136	2.0	0.9	2.4	0.9

Taxa bruta e taxa idade-ajustada por 100,000

Há poucos estudos que mostram as tendências de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no mundo, especialmente considerando os dados para a população total e seu foco é geralmente o estudo de cânceres de corpo inteiro, entre os quais está a região de cavidade bucal e faringe. Alguns resultados encontrados na literatura revisada serão descritos a seguir.

Com base de dados derivados da OMS de registros de mortes por câncer entre 1970 e 2007 em 27 países membros da União Europeia, verificou-se a seguinte variação percentual anual (VPA) na mortalidade por câncer de cavidade bucal e faringe (BOSETTI et al. 2008) (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10: Variação percentual anual (VPA) Homens

Período	VPA
1970-1984	2.7
1984-1992	1.15
1992-2001	- 0.97
2001-2003	- 4.13



Tabela 11: Variação percentual anual (VPA) Mulheres

Período	VPA
1970-2000	0.91
2000-2003	- 0.45

Na Alemanha desde 1990 houve um aumento de mortalidade pelo câncer de boca e faringe em mulheres, tendo um aumento significativo de 1,4% por ano durante a última década (período 2003-2012), enquanto nos homens diminuiu 0,3% por ano (HERTRAMPF et al. 2015). Os Estados Unidos da América tenham uma diminuição da mortalidade do câncer de boca e faringe de 1,83% por ano em homens e 0,64% em mulheres entre 1990 e 2006 (JEMAL et al. 2010). No Reino Unido, entre 1971 e 2014, a mortalidade de câncer de boca e faringe (C00-C06, C09-C10, C12-C14) aumentou de 3,8 para 4,0 por 100.000 habitantes (CANCER RESEARCH UK, 2017). Na Austrália, no período 1984-2007 a mortalidade de câncer de boca e orofaringe diminuiu 1,85% por ano (FARAH et al. 2014). Canadá entre 1970 e 2007 mostrou uma redução média anual de 1,3% na mortalidade do câncer bucal (KACHURI et al. 2013). A mortalidade de câncer de cabeça e pescoço na Croácia diminuiu a uma média anual de 1,8% entre 1988 e 2008 (ZNAOR et al. 2013). A taxa de mortalidade por carcinomas de cavidade bucal na população holandesa aumentou de 0,82 por 100.000 habitantes em 1989 para 0,97 em 2012, embora esta diferença não foi significativa, a tendência manteve-se estável durante este período (VAN DIJK et al. 2016).

Apenas tres estudos mostram tendências de mortalidade pelo câncer bucal e faríngeo em países de América Latina. Um deles no México entre os anos 1979 e 2003 onde permaneceu estável (ANAYA et al. 2008), outro no Panamá mostrando para o período 2001- 2011 um declínio médio anual significativo de 2,68 por 100.000 habitantes (POLITIS et al. 2015), e o terceiro no Chile entre 2002 e 2010 com taxas estáveis (RAMIREZ et al. 2015).

No Brasil, o câncer bucal e de orofaringe foi o responsável por aproximadamente 2,6% dos óbitos por neoplasias em 2012 (INCA, 2014 b). A estimativa de 2014 de incidência de câncer no Brasil indica o câncer bucal como o 5º tipo mais incidente em homens (chegando a 4º nas regiões Sudeste e

Nordeste). Estimou-se para o Brasil, em 2014, 11.280 novos casos de câncer bucal em homens e 4.010 em mulheres. Tais valores correspondem a uma taxa estimada 11,54 casos novos a cada 100 mil homens e 3,92 casos novos a cada 100 mil mulheres. Há marcada variação dessas taxas entre as regiões do país. Para homens, a região que apresenta maior taxa estimada é a Sudeste (15,48/100 mil), seguida de Sul (15,21/100 mil), Centro-Oeste (8,18/100 mil), Nordeste (7,16/100 mil) e Norte (3,21/100 mil). Para mulheres, a região que apresenta maior taxa estimada é a Sudeste (4,88/100 mil), seguida de Nordeste (3,72/100 mil), Centro-Oeste (3,30/100 mil), Sul (3,09/100 mil) e Norte (1,60/100 mil) (INCA, 2014 a).

No Brasil, o padrão de incidência e mortalidade por câncer bucal vem apresentando mudanças nas últimas décadas, principalmente para os subtipos de lábio, de gengiva e de língua. Entre as causas sugeridas para explicar esse fenômeno podem estar as significativas mudanças no sistema de saúde do Brasil a partir dos anos 1980 (BOING et al. 2006; ANTUNES et al. 2001) e a consequente reestruturação da atenção à saúde bucal no país. Um estudo realizado em 2016 por Ramos Da Cunha et al. sobre mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Brasil entre os anos de 2000 e 2013, mostrou que ocorreram 61.190 óbitos. A distribuição por sítio anatômico foi: orofaringe 31,72% (19.411 mortes), outras partes da boca 21,55% (13.187), outras partes da língua 18,95% (11.597), base da língua 8,18% (5.003), palato 4,83% (2.955), glândula parótida 4,51% (2.762), assoalho da boca 3,66% (2.240), amígdala 3,18% (1.947), outras glândulas salivares maiores 1,45% (886) e lábio 1,07% (656). A taxa de mortalidade por câncer de boca e de orofaringe foi 3,94 vezes mais elevada no sexo masculino do que no feminino. Em relação às macrorregiões do Brasil, na série histórica analisada, o maior número de óbitos ocorreu na macrorregião Sudeste, que apresentou 53,61% dessas ocorrências (32.801 óbitos), seguida da macrorregião Nordeste, com 20,13% (12.317 óbitos), da macrorregião Sul, com 17,79% (10.886 óbitos) e da macrorregião Centro-Oeste, com 5,59% (3.420 óbitos). A macrorregião com a menor porcentagem de óbitos foi a Norte, com 2,89% (1.766 óbitos). Dados deste mesmo estudo demonstraram que a taxa de mortalidade de ambos os sexos no Brasil é estacionária. Segun o sítio anatômico concluiu que, a taxa de mortalidade

apresentou uma tendência de aumento entre 2000 e 2013 para neoplasia maligna da base da língua (CID-10 C01), com uma média de incremento anual de 0,42% e para neoplasia maligna do assoalho da boca (CID-10 C04), com uma média de incremento anual de 0,30%. Tendência contrária, ou seja, taxas de mortalidade apresentando decréscimo na série histórica, foi encontrada para neoplasia maligna da amígdala (CID-10 C09), com uma média de variação anual de - 0,22%. Os demais sítios anatômicos apresentaram taxas de mortalidade com perfil estacionário. A análise por raça/cor mostrou no sexo feminino uma tendência de aumento nas taxas de mortalidade para mulheres brancas e pardas, a média de incremento anual da taxa foi de 1,16% para mulheres brancas e de 3,44% para mulheres pardas. Para mulheres pretas a tendência é de declínio, com uma variação média anual da taxa de mortalidade de -2,59%. Para mulheres amarelas e indígenas, a tendência é estacionária. Considerando o sexo masculino, o perfil das taxas mostrou-se diferente: tendência de aumento foi identificada em pardos, com uma média de incremento anual de 8,04% e tendência de declínio foi identificada em amarelos, com uma média de variação anual de -25,98%. As demais raças/cores apresentaram tendência estacionária. Outro dado interessante do estudo foi a análise das tendências da taxa de mortalidade que considerou as faixas etárias separadamente. Os autores observaram uma tendência de aumento para mulheres das faixas etárias de 30 a 39 anos e de 80 anos ou mais com médias de incremento anual de 0,03% e de 0,52% respectivamente. Para as demais faixas etárias do sexo feminino, a tendência é de estabilidade. No sexo masculino, foi identificada tendência de aumento das taxas de mortalidade na faixa etária de 20 a 29 anos, com uma média de incremento anual de 0,02% e tendência de declínio para as faixas etárias de 30 a 39 anos e 40 a 49 anos, a primeira com uma média de variação anual de -0,15% e a segunda -0,78%. De 50 a 80 anos o mais a tendência foi estável. Além disso, mostraram que a taxa de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Brasil, para homens e mulheres, diminui com aumento de número de anos de estudo e aumenta com aumento da proporção de pessoas desocupadas com 16 anos ou mais. Além disso, na população masculina, diminui com aumento da cobertura por ESB (Equipe de Saúde Bucal) e com o aumento do número de CEOs (Centro de Especialidades Odontológicas). A

população feminina não sofreu alterações com o aumento da cobertura por ESB e com o aumento do número de CEOs (RAMOS DA CUNHA e NEVES HUGO, 2018). Outro estudo feito no Brasil com dados do período 2002-2013 encontrou 35.534 mortes por câncer bucal e 38.808 por câncer de faringe, a taxa de mortalidade nas duas regiões juntas foi 6.74 em homens e 1.45 nas mulheres cada 100.000 habitantes e a mortalidade manteve-se estável. A razão homem-mulher foi 3.7:1 para câncer bucal e 6:1 para câncer faríngeo. A análise separada de boca e faringe mostrou estabilidade na mortalidade do câncer bucal e uma diminuição na mortalidade do câncer de faringe, especialmente em homens. No que diz à distribuição geográfica no país, a taxa de mortalidade por câncer bucal aumentou no Nordeste e por câncer faríngeo diminuiu nas regiões Sul e Sudeste. Nos sítios de amígdalas, glândulas salivares maiores exceto parótida, hipofaringe e outras partes inespecíficas de boca e faringe a tendência de mortalidade foi decrescente, ficando estável nos demais sítios anatômicos de boca e faringe (PEREA et al. 2018).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 *Objetivo geral***

Analisar a taxa e tendências de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai no período 1997 a 2014.

#### **3.2 *Objetivos do Artigo 1***

Analisar as taxas da mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai por distribuição geográfica, por sítio anatômico, por gênero e por faixa etária, no período de 1997 a 2014.

#### **3.3 *Objetivos do Artigo 2***

Analisar as tendências da mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai por distribuição geográfica, por sítio anatômico, por gênero e por faixa etária, no período de 1997 a 2014.

Analisar associação de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai na serie histórica estudada com a variável fumo.

Analisar a relação entre a tendência de mortalidade por câncer bucal e de orofaringe no Uruguai da serie histórica estudada com variáveis sociodemográficas.


## 4. ARTIGOS CIENTÍFICOS

### 4.1 Artigo 1

Artigo científico submetido para publicação na Brazilian Oral Research.

---

22/10/2018 ScholarOne Manuscripts

 **Brazilian Oral Research**


[# Home](#)

[✍ Author](#)

[🗨 Review](#)

[👤 Associate Editor Center](#)

---

**Submission Confirmation**  Print

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to**  
Brazilian Oral Research

**Manuscript ID**  
BOR-2018-0828

**Title**  
Mortality due to Oral and Oropharyngeal Cancer in Uruguay from 1997 to 2014

**Authors**  
Oliveira, Maria Laura  
da Cunha, Amanda  
Prass, Taiane  
Martins, Marco Antonio  
Hugo, Fernando  
Martins, Manoela

**Date Submitted**  
22-Oct-2018

---

---



**Mortality due to Oral and  
Oropharyngeal Cancer in Uruguay from  
1997 to 2014**

Journal:	<i>Brazilian Oral Research</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research Report
Specialties:	Oral Pathology, Stomatology, Community Dental Health
Category--Select your categories from the <A HREF='http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html' target='_new'><b> MeSH</b></a> or <A HREF='http://decs.bvs.br/' target='_new'><b> DeCS</b></a> lists.:	oral cancer, mortality, oropharyngeal cancer, tongue cancer

**Original Research****Research field: Oral Medicine- Oral Cancer****Mortality due to Oral and Oropharyngeal Cancer in Uruguay from 1997 to 2014**

Maria Laura Cosetti-Olivera<sup>1 (a)</sup>, +59899574311, [lcosetti@hotmail.com](mailto:lcosetti@hotmail.com); Amanda Ramos da Cunha<sup>(b)</sup>, 55-51-991659885, [amandaracunha@yahoo.com.br](mailto:amandaracunha@yahoo.com.br); Taiane Schaedler Prass<sup>(c)</sup>, 55-51-33086191, [taianepress@gmail.com](mailto:taianepress@gmail.com); Marco Antonio Trevizani Martins<sup>(d)</sup>, 55-51-999600106, [kekomartins@yahoo.com.br](mailto:kekomartins@yahoo.com.br); Fernando Neves Hugo<sup>(e)</sup>, 55-51-992455456, [fernandoneveshugo@gmail.com](mailto:fernandoneveshugo@gmail.com); Manoela Domingues Martins<sup>(d)</sup>, 55-51-999608802, [manomartins@gmail.com](mailto:manomartins@gmail.com).

<sup>a</sup> PhD Student, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil and Professor of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

<sup>b</sup> PhD Student, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>c</sup> Adjunct Professor, Department of Statistics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>d</sup> Associate Professor, School of Dentistry, Oral Pathology and Oral Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>e</sup> Associate Professor, School of Dentistry, Department of Social and Preventive Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding Author:**

Manoela Domingues Martins

Federal University of Rio Grande do Sul, School of Dentistry.

Rua Ramiro Barcelos, 2492, sala 503, CEP: 90035-003

Santana, Porto Alegre RS, Brazil

Phone: 55-51-33085011

[manomartins@gmail.com](mailto:manomartins@gmail.com)



## ABSTRACT

Oral cavity and oropharyngeal cancer is an important public health topic in several countries due to its high incidence and mortality rate. The aim of the present study was to analyze the rate of oral and oropharyngeal cancer mortality in Uruguay between 1997 and 2014 and rates by age, sex and region. A time-series ecological study using secondary data was performed. The data on mortality due to oral and oropharyngeal cancers were obtained from the Statistics Vitals Department of the Public Health Ministry of Uruguay. Our results found that there were 1,696 deaths from oral cancer and oropharyngeal cancer in Uruguay. There were 1,080 (63.70%) deaths from cancer of the oral cavity and cancers of the oropharynx caused 616 (36.30%) deaths. The rate of mortality from both sites during the analyzed period was 4.34 times higher in men than in women. Malignant neoplasms of other parts of the tongue and base of tongue presented the highest mortality rate. The means of the annual coefficients of deaths were higher for the age groups between 50 and 69 years. Higher mortality rates of oral and oropharynx cancer were observed in Artigas (4.63) and Cerro Largo (3.75). In conclusion, our study described a high mortality rate for oral and oropharyngeal cancers in Uruguay during 1997-2014. Mortality rates were more elevated in the oral cavity, in men, and with tongue cancer with some variation according to the country health department. Prevention strategies and early diagnosis are necessary to improve survival in the Uruguayan population.

**Keywords:** mortality, oral cancer, oropharyngeal cancer, tongue cancer

## INTRODUCTION

Head and neck cancer (HNC) comprise the group of malignant tumors originating in the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx. It usually arises from squamous cells of the mucosal surface and is also classified as head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). This group includes six of the most common malignancies worldwide.<sup>1,2</sup> According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), HNSCC affected more than half a million people in 2012, and of these, 300,373 cases were in the oral cavity.<sup>2</sup> HNSCC incidence, as well as cancer in general, is expected to increase in the future even in countries with advanced health care systems.<sup>3</sup> An estimated 325,000 deaths have been annually attributed to HNSCC around the world.<sup>4</sup>

HNSCC is considered an important public health topic in several countries due to its high incidence and mortality rate.<sup>1,5</sup> Despite innovations in basic science, clinical research and significant advances in oncological treatment observed in recent years, just 30 to 50% of patients will be alive after three years, indicating a low survival rate.<sup>4,6,7,8</sup> These data also demonstrate that most cases of HNSCC are diagnosed at advanced stages. In addition, current treatments for HNSCC are of limited efficacy against tumor prevention and progression, and a significant proportion of patients develop local recurrence and metastasis especially in regional lymph nodes.<sup>8,9,10</sup>

Several factors increase the risk of the development of HNSCC and seem to act together by increasing the rates of cellular mutation. Exogenous factors related to lifestyle, especially tobacco and alcohol consumption, seem to be particularly important, as are exposure to sunlight, betel use and human papillomavirus (HPV) infection that may be associated factors.<sup>11</sup> Intrinsic factors such as malnutrition, systemic conditions, age, gender, hereditary factor and oncogenic genes have also been reported.<sup>12,13</sup>

Uruguay is one of the smallest South American countries and is home to 3.286.314 million people with 1.5 million or 43% of the population, residing in the capital, Montevideo.<sup>14</sup> The National Cancer Program of Uruguay published their survey of cancer (2007 to 2011) and showed that oropharyngeal cancer is the seventh most common cancer in the country. It presented with a higher prevalence in men (n= 1079 cases) which is a rate of 10.33 cases per 100,000

men and 2.76 cases per 100,000 women. In the capital, there were 468 cases in men, equivalent to 11.37 per 100,000 men, and 201 cases in women, accounting for 2.99 cases per 100,000 women.<sup>15</sup> A study carried out by our group analyzing the profile of the primary oral squamous cell carcinoma (OSCC) in Uruguay found that the male:female ratio was 3.8:1, the average age was 60.75 years ( $\pm 11.26$ ) for the population studied, and 42.5% of the cases occurred on the tongue. Of the patients who died, 66% presented with regional metastasis and 94.1% were classified at an advanced stage (III/IV). The study concluded that the diagnosis of OCCS in Uruguay is late stage, with a poor prognosis and low survival rate.<sup>16</sup>

According to estimates from the American Cancer Society, in 2018 there will be 51,540 new cases of oral cavity and pharyngeal cancer and 10,030 deaths from them in the United States.<sup>17</sup> In Central and South America, men generally have a higher mortality rate due to oral cavity and pharyngeal cancer in respect to women, Cuba had the highest mortality rate (males 5.8/100,000 and females 1.7/100,000), while El Salvador and Mexico had the lowest rates. In South America, the highest mortality rates in males occurred in Brazil (5.9/100,000) and Uruguay (5.7/100,000) and in females in Brazil (1.2/100,000) and Colombia (1.0/100,000), while the lowest rates were in Peru and Ecuador.<sup>18</sup> In Western Australia, during the observed 17-year period, standardized mortality rates were less than one per 100 000 per year, with double the number of deaths in men. In addition, the cancer of the anterior part of the tongue was the site with the highest mortality followed by the floor of the mouth and base of tongue.<sup>19</sup> Oral and pharyngeal cancers caused 5,400 deaths in 2011 in Germany, 54% of them were reported as originating in the pharynx, 40% in the oral cavity and 6% in the salivary glands.<sup>20</sup> In Uruguay between 2004-2008, the mortality rate for oral and pharynx cancer was 6.46/100,000 in men and 1.16/100,000 in women.<sup>21</sup> Until now, no study has been completed in Uruguay analyzing both sites nor over a long period of time. Also, understanding cancer trends over time is important to guide public health policies directed towards screening, early detection, prevention, promotion and control of oral and oropharyngeal cancer. Such analyses are non-existent in Uruguay. Thus, the aim of the present study was to evaluate the rate of oral and

oropharyngeal cancer mortality in Uruguay and the rates by age, sex and regions.

## **METHODOLOGY**

This is a time-series ecological study using secondary data. The data on mortality due to oral and oropharyngeal cancers between 1997 and 2014 were obtained from the Statistics Vitals Department of Public Health Ministry of Uruguay. The data about the sociodemographic factors of the Uruguayan population were obtained from the National Statistics Institute of Uruguay in 2011. This study was approved by the Research Ethics Committee of the School Dentistry of the Republic, Uruguay (358/16).

The data analyzed in this study included deaths caused by oral and oropharyngeal cancers. The anatomical sites of the neoplasms were determined by the International Classification of Diseases, according to the codes used in the 10th revision (ICD-10), and have been in use since 1994. This study included Categories C00 to C10:

- C00 – Malignant Neoplasm of Lip;
- C01 – Malignant Neoplasm of Base of Tongue;
- C02 – Malignant Neoplasm of Other and Unspecified Parts of Tongue;
- C03 – Malignant Neoplasm of Gum;
- C04 – Malignant Neoplasm of Floor of Mouth;
- C05 – Malignant Neoplasm of Palate;
- C06 – Malignant Neoplasm of Other and Unspecified Parts of Mouth;
- C07 – Malignant Neoplasm of Parotid Gland;
- C08 – Malignant Neoplasm of Other and Unspecified Major Salivary Glands;
- C09 – Malignant Neoplasm of Tonsil and
- C10 – Malignant Neoplasms of the Oropharynx

Uruguay has 19 regions or provinces: Artigas, Canelones, Cerro Largo, Colonia, Durazno, Flores, Florida, Lavalleja, Maldonado, Montevideo, Paysandu, Rio Negro, Rivera, Rocha, Salto, San Jose, Soriano, Tacuarembó and Treinta y Tres. This study analyzed mortality trends in each of them.

All of the mortality rates (number of deaths related to oral and oropharyngeal cancers per 100,000 inhabitants) analyzed and presented in this study were standardized by sex and age groups (15 to 19 years; 20 to 29 years; 30 to 39 years; 40 to 49 years; 50 to 59 years; 60 to 69 years; 70 to 79 years and 80 years or more), using the direct method, taking as reference the world population in the year 2011, using the “Dell STATISTICA” software.

## RESULTS

Between 1997 and 2014, there were 1,696 deaths from oral and oropharyngeal cancers in Uruguay.

Deaths were distributed in five categories, according to the anatomical site of the tumor: lip cancer (C00), tongue cancer (C01 and C02), cancer of the oral cavity (C03, C04, C05 and C06), cancer of the salivary glands (C07 and C08) and oropharyngeal cancer (C09 and C10). Table 1 shows the distribution of the deaths for the period 1997 – 2014, considering these five categories. This table also demonstrates the ratio between the male and female crude mortality rates, for each category and total. The ratio between male and female total rates was 3.23:1, the lowest ratio was for salivary glands cancer (1.83:1) and the highest ratio was for oropharyngeal cancer (6.40:1).

The proportional distribution by anatomical site of the deaths from oral and oropharyngeal cancers showed that malignant neoplasms of other and unspecified parts of the tongue (C02) accounted for 25.88% of cases, followed by a malignant neoplasm of the base of the tongue (C01) at 13.18%. Malignant neoplasm of the gum (C03) and malignant neoplasm of other and unspecified major salivary glands (C08) presented the lowest mortality rates.

For each anatomical site, the absolute and relative frequencies of deaths for the period from 1997 to 2014 and the mean of the annual coefficients adjusted for sex and age (annual mortality rate per 100,000 inhabitants) are presented. The oral cavity has been considered a site that included another parts of the tongue, gums, floor of the mouth, palate, other parts of the mouth and salivary glands. In the present study, all sub-sites of the oral cavity together represented 1,080 (63.70%) deaths. Cancer of the oropharynx included the

sub-sites, as described by WHO, as the base of the tongue, tonsils and oropharynx and was responsible for 616 (36.30%) deaths (Table 2).

Table 3 shows that the mean of the annual coefficients and the coefficients for the whole period (cumulative), adjusted for gender and age group (per 100,000 inhabitants), for the female and male sex and the proportion between these coefficients for the period (M/F). The rate of mortality from cancers of the oral cavity and oropharynx for the analyzed period was 4.34 times higher in men than in women. Considering each of the anatomical sites, the rate of mortality for the period in males was, on average, 4.70 times higher than in females. The only site where the rate was higher for females involved site C08 (malignant neoplasms of other and unspecified major salivary glands) in which it was 0.94 however, in all other sites it was greater. It is important to note that all sites of oropharyngeal cancer (base of the tongue, tonsils and oropharynx) the M/F rate is up to nine (mean 9.16). Oral cavity sites exhibited a lower M/F rate with a mean of 3.02.

For each age group, as per the time series of annual coefficients total and by sex, adjusted for sex and age group (annual mortality rate per 100,000 inhabitants) for the period 1997 to 2014, found that the mortality rate was relatively stable (total and by sex) in all age groups. It was also noted that for the 20-29 age group, there are no cases reported before 2004. Table 4 presents the absolute and relative frequencies of deaths for the period from 1997 to 2014 (excluding the year 2011 since that data was not available), for each age group, and the average of the annual coefficients adjusted by sex and age group (per 100,000 inhabitants). It was observed that the means of the annual coefficients were higher for the age groups between 50 and 79 years.

Table 5 shows the mean of the annual coefficients and the coefficients for the whole period (cumulative), adjusted for gender and age group (per 100,000 inhabitants), for each age group and the proportion between these coefficients for the period (M/F). The rate of mortality from cancers of the mouth and oropharynx during the analyzed period was 4.84 times higher in men than in women and the age group between 40-49 years had the highest coefficient M/F (10.88) followed by the 50-59 group (8.50).

Regarding the distribution for regions in the country, the time series of annual coefficients adjusted for sex and age group (annual mortality rate per 100,000 inhabitants) for the period from 1997 to 2014, a decrease in the rates was observed in Artigas and Rivera in the total population and in men. In addition, in Flores, there were periods of high rates alternated with zero rates. The absolute and relative frequencies of deaths in the period analyzed, without the year 2011 whose data were not available, for each region and the average of the annual coefficients adjusted by sex and age group (per 100.000 inhabitants), showed that mean annual coefficients of deaths vary from 2.09 in Rocha to 4.63 in Artigas. Montevideo represented 44.10% of the deaths in the period, but the average annual mortality rate for this region was 3.21 deaths per 100,000 inhabitants. It should be noted that this is where approximately half of the country's population lives. This means the coefficients for the whole period (cumulative), adjusted for gender and age group (per 100,000 inhabitants) revealed a value of 16.72 in women and 79.82 in men making the proportion male/female 5.22. Artigas showed the highest ratio M/F (12.53) followed by Cerro Largo (10.01), the lowest ratio was in Florida (2.24) where the coefficient cumulative in women was 31.90 and in men 71.35.

## **DISCUSSION**

To understand the mortality rate due to oral and oropharyngeal cancers for a population may influence new strategies to improve prevention and enhance early diagnosis policies for these diseases. This study is the first one that evaluates, over a long period of time, the mortality rate by oral and oropharynx cancer in Uruguay according to sex, age, anatomic site and geographical distribution. In general, our main findings reveal higher mortality rates in cases of oral cavity cancer compared to oropharyngeal cancer. Tongue cancer affecting men who live in the capital of the country presented the highest rates of mortality in the study.

Our results found that of 1,696 deaths registered in the period studied, the oral cavity (63.70%) was more affected than the oropharynx (36,30%). This differs from the study published by Perea et al. which revealed more deaths due to cancer of the pharynx than cancer in the oral cavity in Brazil, but when

cancer of the tonsils and oropharynx (except for the base of the tongue) were considered, the average was similar in both regions.<sup>22</sup> In Germany, Hertrampf et al. reported that 54% of deaths were related to cancer of the pharynx, 40% to cancer of the oral cavity and 6% due to cancer of the salivary glands.<sup>20</sup> It is difficult to explain the differences among our results and other studies, but one possible hypothesis is that Brazil and Germany have more effective strategies for oral cancer prevention or early diagnosis that impact the mortality rates for cancer of the pharynx.

We observed that cancer of the tongue was related to higher rates of mortality since 440 cases were reported in the oral cavity and 224 cases in the oropharynx. These results are in agreement with the data described by Oliveira et al.<sup>16</sup> which found that in Uruguay that oral cancer is more prevalent on the tongue and its diagnosis tend to be at a later stage. Other studies also showed a higher mortality for tongue cancer, varying between 20% to 50% of cases.<sup>23,24</sup> Several studies suggested that the lack of oral examinations, late diagnosis and advanced stage of the diseases were the main causes of higher rates of mortality associated with tongue tumors.<sup>25,26,27</sup> Moreover, tongue tumors usually cause early metastases in the lymph nodes, promoting an increase in the mortality rate.<sup>28</sup>

The death rates between men and women have been studied extensively.<sup>18,29,30,31</sup> Most countries estimate oral and oropharyngeal cancer mortality to be 3 - 4 per 100,000 men and 1.5 - 2 per 100,000 women at age-adjusted rates, and studies often indicate that women have a higher survival rate than men.<sup>1,9</sup> Our results showed that deaths from oral and oropharyngeal cancers in Uruguay during 1997-2014 were 4.34 times greater in males than in females. These findings confirm previous studies worldwide.<sup>1,9,18,30,32</sup> However, our male-female ratio was slightly higher than that of other studies conducted in the region, for instance, Chile varies between 2.8:1 and 2.3:1.<sup>32,33</sup> In addition, is important to correlate these aspects with other risk factors such as tobacco and alcohol consumption in Uruguay. In 2014, the National Statistical Institute of Uruguay reported that 27.0% of men over 15 years of age use tobacco compared to 17.9% of women.<sup>34</sup> The May 2014 report from the National Cancer Registry indicated that the rates observed between 1990 and 2012 increased in



both sexes, this increase being considered as significant in women.<sup>15</sup> Perea et al. suggested that another explanation for the differences between the sexes is that women tend to have regular dental appointments which can improve their earlier diagnosis of oral cancer.<sup>22</sup>

Analyzing the mortality percentage related to an anatomical site found an increase up to a 9.0 M/F death ratio in sites like the base of the tongue, tonsils and oropharynx. Another important issue that should be pointed out is that infection from HPV is associated with oropharynx cancer. Several studies have described an increase in the prevalence and death in men from oropharyngeal cancer associated with HPV.<sup>35,36</sup> However, other studies showed a better prognosis of tumors associated with HPV.<sup>37,38</sup> In many of the published cases there is a coexistence between tobacco and alcohol consumption and infection by HPV, however, after adjusting for those confounders co-morbidities, the improved prognosis of HPV-positive tumors is maintained, indicating that there would be a fundamental biological difference between HPV-positive and negative tumors, which is not yet clear.<sup>39,40</sup> The best outcome in patients with HPV-positive oropharyngeal cancer has been associated with an improved response to chemotherapy and radiotherapy.<sup>38</sup> Unfortunately, we do not know the HPV status of our patients and cannot analyze this risk factor against cancer prognosis in our study.

This research project identified differences among country regions. The higher mortality rates of oral and oropharynx cancers were observed in Artigas (4.63) and Cerro Largo (3.75). These results are in accordance with the study carried out by Barrios et al. in Uruguay for the period of 2004-2008 that showed that Artigas, Cerro Largo y San Jose had mortality rates of up to 9/100,000 in men, while in women the highest rates were in Salto y Treinta y Tres.<sup>21</sup> However, our results revealed that the mortality rates in Artigas and Rivera were higher, but they have been decreasing during the 17- years of our study evaluation time. It is important to emphasize that both regions bordering the southern portion of Brazil and could be exposed to Brazilian policies about cancer prevention and early diagnosis strategies. Perea et al. analyzed trends for oral and oropharyngeal cancer in all macro-regions of Brazil, finding an

overall decrease in the South and Southern regions, possibly due to their anti-smoking policies.<sup>22</sup>

This study is based on secondary information data registered with the National Statistics Institute of Uruguay. It is well known that this type of study design has limitations because is dependent on the accuracy and completeness of available information systems. According to IARC-WHO evaluation of registry data worldwide, the registry tracking the incidence of cancer in Uruguay is considered to be of high quality while mortality information is classified as medium quality registration data.

## **CONCLUSIONS**

Our results found that mortality due to oral cancer is higher than oropharyngeal cancer. In both sites, the mortality rates were higher with tongue cancer, in men, and adults between 50 and 69 years of age. It is important to improve the control of risk factors, mainly tobacco and alcohol, investigate HPV-status and implement strategies for prevention and early diagnosis of these lesions.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported in part by Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil(CAPES)-finance code 001. Manoela Domingues Martins is a research fellow funded by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

## REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017 [cited 2018 May 5]. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524-48. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.
4. Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P; INHANCE consortium. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis*. 2015 Sep;21(6):685-93. doi: 10.1111/odi.12342.
5. LeHew CW, Weatherspoon DJ, Peterson CE, Gobin A, Reitmajer K, Sroussi H, Kaste LM. The health system and policy implications of changing epidemiology for oral cavity and oropharyngeal cancers in the United States from 1995 to 2016. *Epidemiol Rev*. 2017 Jan 1;39(1):132-47. doi: 10.1093/epirev/mxw001.
6. Quinlan-Davidson SR, Mohamed ASR, Myers JN, Gunn GB, Johnson FM, Skinner H et al. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. *Oral Oncol*. 2017 Sep;72:90-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.07.002.
7. Jansen L, Castro F, Gondos A, Krilaviciute A, Barnes B, Eberle A et al. Recent cancer survival in Germany: an analysis of common and less common cancers. *Int J Cancer*. 2015 Jun 1;136(11):2649-58. doi: 10.1002/ijc.29316.
8. Tam S, Araslanova R, Low TH, Warner A, Yoo J, Fung K et al. Estimating survival after salvage surgery for recurrent oral cavity cancer.

- JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Jul 1;143(7):685-90. doi: 10.1001/jamaoto.2017.0001.
9. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
  10. Hasegawa, Fukuhara T, Fujiwara K, Takeuchi E, Kitano H. Treatment outcomes of head and neck squamous cell carcinoma in the elderly: a retrospective study over 7 years (2003-2009). *Yonago Acta Med.* 2015 Mar;58(1):9-13.
  11. Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari S. Sociodemographic and etiological differences of head and neck squamous cell carcinoma in young and old patients in southern Iran. *J Craniofac Surg.* 2010 Jan;21(1):126-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181c46c10.
  12. Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maniglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013 Mar-Apr;79(2):239-47.
  13. Farsi NJ, Rousseau MC, Schlecht N, Castonguay G, Allison P, Nguyen-Tan PF et al. Aetiological heterogeneity of head and neck squamous cell carcinomas: the role of human papillomavirus infections, smoking and alcohol. *Carcinogenesis.* 2017 Dec 7;38(12):1188-95. doi: 10.1093/carcin/bgx106.
  14. Instituto Nacional de Estadística [homepage]. Montevideo: Instituto Nacional de Estadística; 2011 [cited 2016 May 5] Available from: <http://www.ine.gub.uy/censos2011/index.html>.
  15. Barrios E, Alonso R, Garau M, Musetti C. [IV Atlas of cancer incidence in Uruguay 2007-2011]. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; 2014. 117p. Uruguayan.
  16. Oliveira ML, Wagner VP, Sant'Ana Filho M, Carrard VC, Hugo FN, Martins MD. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. *Braz Oral Res* 2015;29. pii: S1806-83242015000100270. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0075.

17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442
18. Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016 Sep;44 Suppl 1:S43-S52. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.012.
19. Abreu LP, Kruger E, Tennant M. Oral cancer in Western Australia, 1982–2006: a retrospective epidemiological study. *J Oral Pathol Med.* 2010 May;39(5):376-81. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00848.x
20. Hertrampf K, Eisemann N, Wiltfang J, Pritzkeleit R, Wenz HJ, Waldmann A. Baseline data of oral and pharyngeal cancer before introducing an oral cancer prevention campaign in Germany. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Apr;43(3):360-6. doi: 10.1016/j.jcms.2014.12.011.
21. Barrios E, Vassallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C. [IV Atlas of cancer mortality in Uruguay 2004-2008]. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; 2011. Uruguayan.
22. Perea LME, Peres MA, Boing AF, Antunes JLF. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. *Rev Saude Publica.* 2018 Feb 5;52:10. doi: 10.11606/S1518-8787.2018052000251.
23. Antunes JL, Biazevic MG, de Araujo ME, Tomita NE, Chinellato LE, Narvai PC. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. *Oral Oncology .* 2001 Jun;37(4):345-50
24. [Anaya-Saavedra G](#), [Ramírez-Amador V](#), [Irigoyen-Camacho ME](#), [Zimbrón-Romero A](#), [Zepeda-Zepeda MA](#). Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979– 2003. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jan;37(1):11-7.
25. Naseer R, Naz I, Mahmood MK. Frequency of delayed diagnosis of oral squamous cell carcinoma in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016 Nov 1;17(11):5037-50.
26. Jafari A, Najafi SH, Moradi F, Kharazifard MJ, Khami MR. Delay in the Diagnosis and Treatment of Oral Cancer. *J Dent (Shiraz).* 2013 Sep;14(3):146-50.

27. Gómez I, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles PI, López-Jornet P, Suárez-Cunqueiro M, Diz-Dios P, Seoane J. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis.* 2010 May;16(4):333-42. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01642.x
28. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Sep 1;8(9):11884-94.
29. Znaor T, Vučemilo , Kulis T, Znaor A. Incidence and mortality trends of head and neck cancer in Croatia in the period 1988-2008. *Acta Otolaryngol.* 2013 Mar;133(3):305-12. doi: 10.3109/00016489.2012.743031.
30. Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer.* 2010 Jul 1;127(1):160-71. doi: 10.1002/ijc.25019.
31. Bonifazi M, Malvezzi M, Bertuccio P, Edefonti V, Garavello W, Levi F et al. Age-period-cohort analysis of oral cancer mortality in Europe: the end of an epidemic? *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):400-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.06.010.
32. Ramírez V, Vásquez-Rozas P, Ramírez-Eyrud P. [Mortality from oral and pharyngeal cancer in Chile, years 2002-2010]. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil Oral.* 2015;8(2):133-8. Uruguayan.
33. Riera P, Martínez B. [Morbidity and mortality due to oral and pharyngeal cancer in Chile]. *Rev Med Chile.* 2005;133(5):555-63. Uruguayan.
34. Instituto Nacional de Estadística [homepage]. Montevideo: Instituto Nacional de Estadística; 2014. [cited 2016 May 5] Available from: <http://www.ine.gub.uy>.
35. Lee LA, Huang CG, Liao CT, Lee LY, Hsueh C, Chen TC et al. Human papillomavirus-16 infection in advanced oral cavity cancer patients is related to an increased risk of distant metastases and poor survival. *PLoS One.* 2012;7(7):e40767. doi: 10.1371/journal.pone.0040767.
36. Lim AM, Do H, Young RJ, Wong SQ, Angel C, Collins M et al. Differential mechanisms of CDKN2A (p16) alteration in oral tongue squamous cell carcinomas and correlation with patient outcome. *Int J Cancer.* 2014 Aug 15;135(4):887-95. doi: 10.1002/ijc.28727.

37. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J. Natl.* 2008 Feb 20;100(4):261-9. doi: 10.1093/jnci/djn011.
38. Chai RC, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med.* 2015 Apr;4(4):596-607. doi: 10.1002/cam4.424.
39. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2014 Jun;50(6):565-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.008.
40. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JE, 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 Oct;50(15):2636-48. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.001.

**Tables legends:**

Table 1. Distribution of the deaths from oral cancer and oropharyngeal cancer, according to the anatomical site of the tumor and sex of the subjects, Uruguay, 1997-2014.

Table 2. Mortality by cancer of the mouth and oropharynx, according to the anatomical site, Uruguay, 1997-2014. Absolute and relative frequencies of deaths and an average of the coefficients annually adjusted by sex and age (by 100,000 inhabitants).

Table 3. Mortality by cancers of the oral cavity and oropharynx, according to anatomical site and sex (F = Female, M = Male), Uruguay, 1997-2014.

Table 4. Mortality by cancers of mouth and oropharynx, for each group age, Uruguay, 1997-2014. Absolute and relative frequencies of deaths and average of the coefficients annual adjusted by sex and age (by 100,000 inhabitants).

Table 5. Mortality by cancer of the mouth and oropharynx, according to age group and sex (F = Female, M = Male), Uruguay, 1997-2014.



Table 1. Distribution of the deaths from oral cancer and oropharyngeal cancer, according to the anatomical site of the tumor and sex of the subjects, Uruguay, 1997-2014.

<b>Anatomical site</b>	<b>Number of deaths (%)</b>		<b>F</b>	<b>M</b>	<b>Ratio</b>
Lip cancer	32	(1.88)	7	25	3.57
Tongue cancer	664	(39.06)	157	507	3.23
Cancer of the oral cavity (excluding tongue and lip)	410	(24.12)	114	296	2.60
Cancer of the salivary glands	198	(11.65)	70	128	1.83
Oropharyngeal cancer	392	(23.06)	53	339	6.40
<b>Total</b>	<b>1696</b>	<b>(100)</b>	<b>401</b>	<b>1295</b>	<b>3.23</b>

Table 2. Mortality by cancer of the mouth and oropharynx, according to the anatomical site, Uruguay, 1997-2014. Absolute and relative frequencies of deaths and an average of the coefficients annually adjusted by sex and age (by 100,000 inhabitants).

<b>Anatomical site</b>	<b>Number of deaths</b>	<b>%</b>	<b>Mean of the annual coefficients</b>
Lip	32	1.88	0.05
Base of the tongue	224	13.18	0.43
Other parts of the tongue	440	25.88	0.78
Gums	9	0.53	0.02
Floor of the mouth	187	11.00	0.34
Palate	107	6.29	0.18
Others parts of the mouth	107	6.29	0.18
Parotid gland	186	10.94	0.30
Other major salivary glands	12	0.71	0.02
Tonsils	198	11.65	0.37
Oropharynx	194	11.41	0.36
<b>Total</b>	<b>1696</b>	<b>100.00</b>	

Table 3. Mortality by cancers of the oral cavity and oropharynx, according to anatomical site and sex (F = Female, M = Male), Uruguay, 1997-2014.

<b>Anatomical site</b>	<b>F - Mean</b>	<b>M - Mean</b>	<b>F - Cumulative</b>	<b>M - Cumulative</b>	<b>M/F</b>
Lip	0.02	0.09	0.31	1.48	4.83
Base of the tongue	0.08	0.77	1.43	13.11	9.15
Other parts of the tongue	0.37	1.18	6.34	20.14	3.18
Gums	0.01	0.02	0.16	0.38	2.43
Floor of mouth	0.13	0.56	2.15	9.52	4.44
Palate	0.09	0.26	1.56	4.46	2.86
Others parts of the mouth	0.09	0.27	1.51	4.67	3.09
Parotid gland	0.18	0.42	3.00	7.21	2.40
Other major salivary glands	0.02	0.02	0.38	0.35	0.94
Tonsils	0.07	0.66	1.20	11.26	9.36
Oropharynx	0.07	0.65	1.23	11.03	8.97
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>19.26</b>	<b>83.61</b>	<b>4.34</b>
<b>Mean</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1.75</b>	<b>7.60</b>	<b>4.70*</b>

NOTE: \* This value refers to the average of the ratios M/F and not to the proportion of the average values of the coefficients for females (1.75) and males (7.60).

Table 4. Mortality by cancers of mouth and oropharynx, for each group age, Uruguay, 1997-2014. Absolute and relative frequencies of deaths and average of the coefficients annual adjusted by sex and age (by 100,000 inhabitants).

Age Group	Number of deaths	%	Mean of the annual coefficients
15  - 20	1	0.06	0.00
20  - 30	8	0.47	0.02
30  - 40	16	0.94	0.04
40  - 50	99	5.84	0.25
50  - 60	365	21.52	0.84
60  - 70	490	28.89	0.90
70  - 80	407	24.00	0.60
80  -	310	18.28	0.37
<b>Total</b>	<b>1,696</b>	<b>100.00</b>	

Table 5. Mortality by cancer of the mouth and oropharynx, according to age group and sex (F = Female, M = Male), Uruguay, 1997-2014.

Age Group	F - Mean	M - Mean	F - Cumulative	M - Cumulative	M/F
15  - 20	0.01	-	0.09	-	-
20  - 30	0.02	0.03	0.27	0.48	1.76
30  - 40	0.02	0.06	0.42	0.98	2.34
40  - 50	0.04	0.47	0.73	7.94	10.88
50  - 60	0.18	1.51	3.02	25.72	8.50
60  - 70	0.27	1.53	4.52	25.97	5.75
70  - 80	0.27	0.92	4.58	15.68	3.43
80  -	0.33	0.40	5.63	6.84	1.22
<b>Mean</b>			<b>2.74</b>	<b>11.94</b>	<b>4.84</b>

## 4.2 Artigo 2

\* This manuscript was formatted in the norms of the Oral Oncology (ISSN: 1368-8375, 2017- Impact factor: 4.6\*).

### **Trends of mortality due to Oral and Oropharyngeal Cancers in Uruguay from 1997 to 2014.**

Maria Laura Cosetti-Olivera<sup>1</sup>, Amanda Ramos da Cunha<sup>2</sup>, Taiane Schaedler Prass<sup>3</sup>, Marco Antonio Trevizani Martins<sup>4</sup>, Fernando Neves Hugo<sup>5</sup>, Manoela Domingues Martins<sup>4</sup>

<sup>1</sup>PhD Student, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil and Professor of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup>PhD Student, School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup>Adjunct Professor, Department of Statistics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup>Associate Professor, School of Dentistry, Oral Pathology and Oral Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>5</sup>Associate Professor, School of Dentistry, Department of Social and Preventive Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

#### **ABSTRACT**

The aim of the present study was to analyze the trends of oral and oropharyngeal cancer mortality in Uruguay between 1997 and 2014 according to sex and age group and its possible association with sociodemographic factors. A time-series ecological study using secondary data was performed. The data on mortality due to oral and oropharyngeal cancers were obtained from the Statistics Vitals Department of the Public Health Ministry of Uruguay. To establish an estimation of the mortality trends of the historical series, by sex, anatomical site and age groups, linear regressions generated by the Prais-Winsten procedure were used. The analysis of mortality trends by oral cavity and oropharyngeal cancers in Uruguay indicated that the global mortality rate was stable over the studied period. The women's mortality rate increased from

0.5113 per 100,000 in 1997 to 0.6576 per 100,000 in 2014, for men, rates per 100.000 went from 3.2200 in 1997 to 2.2008 in 2014. Mortality by oral cancer in men decreased, while in women increased, between 1997 and 2014. Mortality by oropharyngeal cancer remained stable, irrespective of sex, in Uruguay. Analysis by age revealed a trend of increase in mortality by oral cancer in women aged 60-to-69 years. Analysis by cancer site revealed trends of decrease for tumors situated in base of tongue and gum, and stability for all other sites. Years of study, unemployment, smoking and Gini index were not associated with mortality by oral and oropharyngeal cancers. In conclusion our study showed that the overall mortality for oral and oropharyngeal cancer in Uruguay has remained constant in the period between 1997 and 2014. Oral cancer mortality decreased in men and increased in women and decrease in base of tongue. Prevention strategies and early diagnosis are necessary to improve oral and oropharyngeal cancer survival.

**Keywords:** mortality, oral cancer, oropharyngeal cancer, tongue cancer

## INTRODUCTION

Head and neck cancers (HNC) comprise oral cavity, lip, salivary glands, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx and larynx cancers. Squamous cell carcinomas represent more than 90% of these tumors [1]. In 2018, more than 887.659 cases and 453.307 deaths by HNC were estimated worldwide [2]. Despite advances in treatment protocols, the overall survival rates of these tumors are low, most patients die before 5 years of diagnosed disease. Mortality associated to HNC varies between 3 to 4 by 100,000 in men and 1.5 to 2 by 100,000 in women, rates age-adjusted [3]. This high mortality rate demonstrates that prevention strategies that are not effective and late diagnosis [4], [5]. There is evidence that a visual examination as part of a population-based screening programme reduces the mortality rate of oral cancer in high-risk individuals [6]. HNC represent a major public health problem in less developed countries and several variations in trends have been reported worldwide [7], [8], [9], [10], [11].

The consumption of tobacco and alcohol are important risk factors in oral and oropharyngeal cancers [12], [13]. Also, a subtype of oropharyngeal squamous cell carcinoma has been associated with the human papillomavirus virus (HPV+OPC), and to a better prognosis, when compared with cancers that are not associated with HPV [14]. Social inequalities are also relevant determinants of survival and mortality by oral and oropharyngeal cancers, as better education and higher income are related with decreased risk and improved prognosis [15], [16]. Another important prognostic factor in oral and oropharyngeal cancer is staging at the diagnosis [17].

In the European Union, mortality by oral and oropharyngeal cancer decreased in both men and women between 1992 and 2002, with a greater decrease observed in men [18]. In Germany, there was a significant increase of 1.4% in the mortality by oral and oropharyngeal cancer in women in the last decade, while in men slight decrease was observed [9]. Mortality decreased by 1.83% per year in men and by 0.64% in women in the United States, between 1990 and 2006 [19]. Australia and Canada also showed a decrease in the global mortality rate by oral and oropharyngeal cancer in the last decades [10], [11]. Some studies showed the trend in South America [20], [21], [22], [23], [24],

[25]. Perdomo et al. 2016 demonstrate a decrease in mortality trends by oral oropharynx cancer in most countries of South America [20].

Uruguay is located in the southern Atlantic region of South America, with a population of 3,286,314 inhabitants, of which approximately half live in the capital city, Montevideo [26]. According to the United Nations Development Programme (UNDP), Uruguay has a very high Human Development Index, with a value of 0.804 [27]. Also, the Uruguayan government has implemented public policies on tobacco in 2005 which lead to a reduction in the prevalence of smoking in the general population [28]. Until now, no study was developed in Uruguay analyzing mortality trends due to oral and oropharyngeal cancer. Thus, the aim of the present study was to analyze the trends of oral and oropharyngeal cancer mortality in Uruguay between 1997 and 2014 and its association with sociodemographic factors.

## **METHODS**

This is a time-series ecological study with secondary data. The data on mortality due to oral and oropharyngeal cancers were obtained from the Statistics Vitals Department of Public Health Ministry of Uruguay covering the period between 1997 and 2014. The data analyzed in this study included deaths caused by oral and oropharyngeal cancer. The anatomical sites of the neoplasms were determined by the International Classification of Diseases, according to the codes used in the 10th revision (ICD-10) and included: C00 – Malignant Neoplasm of Lip; C01 – Malignant Neoplasm of Base of the Tongue; C02 – Malignant Neoplasm of Other Unspecified Parts of Tongue; C03 – Malignant Neoplasm of the Gums; C04 – Malignant Neoplasm of the Floor of the Mouth; C05 – Malignant Neoplasm of the Palate; C06 – Malignant Neoplasm of Other Unspecified Parts of the Mouth; C07 – Malignant Neoplasm of the Parotid Gland; C08 – Malignant Neoplasm of Other Unspecified Major Salivary Glands; C09 – Malignant Neoplasm of the Tonsil and C10 – Malignant Neoplasms of the Oropharynx [29].

Geographically, Uruguay is composed of 19 departments or provinces: Artigas, Canelones, Cerro Largo, Colonia, Durazno, Flores, Florida, Llavalleja, Maldonado, Montevideo, Paysandu, Rio Negro, Rivera, Rocha, Salto, San



Jose, Soriano, Tacuarembó and Treinta y Tres. Mortality trends were analyzed for each of them.

Mortality trends adjusted by sex and age group (15 to 19 years; 20 to 29 years; 30 to 39 years; 40 to 49 years; 50 to 59 years; 60 to 69 years; 70 to 79 years and 80 years or more) using by the direct method [30] taking as reference the world population in the year 2011, were analyzed. Deaths from oral and oropharyngeal cancer were analyzed jointly and also separately. Further, associations between cancers and years of study, unemployment, smoking and Gini index, for which data were available in the period between 2006 and 2015, were tested. The proportion of unemployed people, the Gini index and the proportion of smokers was considered continuous variables. Multicollinearity analyzes showed the presence of multicollinearity among most of the studied covariates in both men and women, indicating that they are not associated with mortality. A mixed model, also known as a random coefficient model, was used for the statistical analysis of the relationship between the mortality rates due to oral and oropharyngeal cancer with the covariates. The age group 15 to 19 years was excluded from the analysis because it had only one death before 2006. To estimate the mortality trends in the historical series, according to sex, anatomical site and age group, linear regressions generated by the Prais-Winsten method were used [31]. This procedure allowed to classify mortality rates and the annual averages as increasing ( $p < 0.05$  and a positive regression coefficient), decreasing ( $p < 0.05$  and a negative regression coefficient) or stable ( $p > 0.05$ ). The “R”, version R-3.4.3 software was used.

## RESULTS

The analysis of global mortality trends by oral and oropharyngeal cancers in Uruguay indicated stability. However the  $p$  value was located in the limit (0.052), if a level of significance of 5.5 % was considered, the global mortality would be decreasing. The mortality trends by oral and oropharyngeal cancer according to sex are shown in Figures 1 and 2, respectively. The mortality by oral cancer decreased over the studied period in men, while in women a trend of increase was observed. The mortality by oropharyngeal cancer remained stable over the studied period, irrespective of sex.

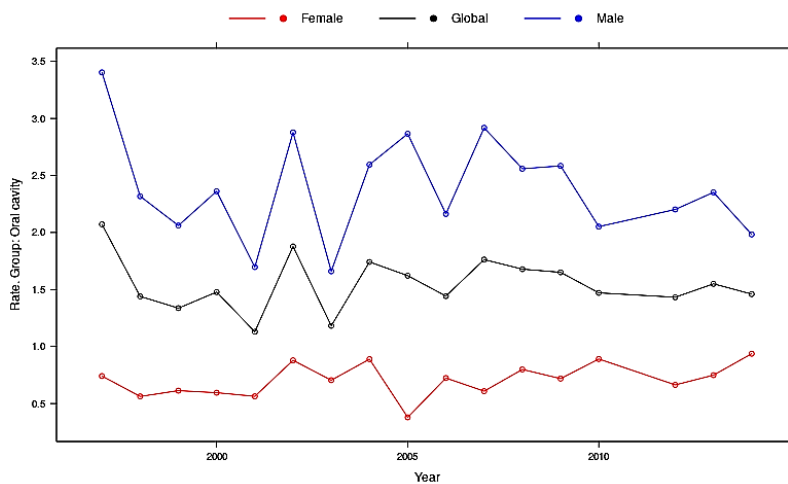


Figure 1: Mortality trends in oral cavity.

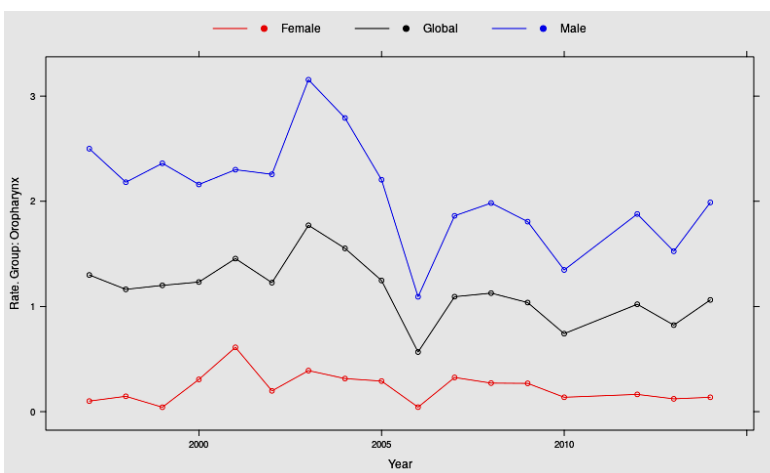


Figure 2: Mortality trends in oropharynx.

The mortality trends by oral and oropharyngeal cancer according to anatomical site and sex are described in Table 1. The annual global mortality trend of all anatomic sites together was of stability. A decrease in mortality was observed in cancers situated in base of tongue and gums, remaining stable in the other sites. Regarding to male and female mortality rates, although women's mortality rate increased from 0.5113 per 100,000 in 1997 to 0.6576 per 100,000 in 2014, the analysis indicates that stability over the studied period ( $p$ -value  $> 0.05$ ). For men, rates per 100.000 went from 3.2200 in 1997 to 2.2008 in 2014, with an annual decrease of 0.0385 ( $p$ -value  $< 0.05$ ) over the studied period.

Table 1. Annual growth rate of adjusted coefficients of mortality by oral and oropharyngeal cancer according to anatomical site and sex. Uruguay, 1997-2014.

	Trend <sup>(a)</sup>	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Anatomic Site</b>					
Lip	-0.0030	-0.0061	0.0002	0.0654	Stable
Base of tongue	-0.0171	-0.0246	-0.0096	0.0002	Decrease
Other parts of tongue	0.0030	-0.0037	0.0097	0.3578	Stable
Gums	-0.0020	-0.0032	-0.0007	0.0040	Decrease
Floor of mouth	0.0056	-0.0004	0.0116	0.0664	Stable
Palate	-0.0037	-0.0130	0.0057	0.4187	Stable
Other parts of mouth	-0.0054	-0.0145	0.0038	0.2291	Stable
Parotid gland	0.0016	-0.0093	0.0124	0.7596	Stable
Other major salivary glands	-0.0022	-0.0044	0.0000	0.0523	Stable
Tonsil	-0.0128	-0.0296	0.0040	0.1268	Stable
Oropharynx	-0.0009	-0.0105	0.0087	0.8460	Stable
<b>Gender</b>					
Female	0.0091	-0.0148	0.0330	0.4308	Stable
Male	-0.0771	-0.1362	-0.0181	0.0136	Decrease
<b>Global</b>	-0.0351	-0.0707	0.0005	0.0527	Stable

Note: (a) Trend = mean annual change in the mortality rate.

The mortality trends by oral and oropharyngeal cancer according to department and sex are described in Table 2. In women, the trend remained stable in most of the different departments of the country, except in Lavalleja and Maldonado where there was an increase. In men it was observed a decrease in Artigas and Rivera departments.

Table 2. Annual growth rate of adjusted coefficients of mortality by oral and oropharyngeal cancer according to department and sex. Uruguay, 1997-2014.

	Trend <sup>(a)</sup>	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Female</b>					
Artigas	-0.0508	-0.1821	0.0805	0.4242	Stable
Canelones	0.0222	-0.0211	0.0655	0.2931	Stable
Cerro Largo	0.0119	-0.1516	0.1753	0.8797	Stable
Colonia	0.0124	-0.0784	0.1032	0.7759	Stable
Durazno	0.0751	-0.0832	0.2334	0.3294	Stable
Flores	-0.0543	-0.3070	0.1984	0.6550	Stable
Florida	-0.0026	-0.2272	0.2220	0.9809	Stable
Lavalleja	0.1197	0.0136	0.2258	0.0295	Increase
Maldonado	0.0961	0.0408	0.1513	0.0020	Increase
Montevideo	-0.0109	-0.0468	0.0250	0.5291	Stable
Paysandu	-0.0389	-0.1268	0.0490	0.3621	Stable
Rio Negro	0.1601	-0.1155	0.4356	0.2360	Stable
Rivera	0.0632	-0.0600	0.1863	0.2931	Stable
Rocha	0.0569	-0.0959	0.2097	0.4411	Stable
Salto	-0.0423	-0.1572	0.0726	0.4464	Stable
San Jose	0.0442	-0.1013	0.1898	0.5284	Stable
Soriano	-0.0211	-0.1044	0.0622	0.5987	Stable
Tacuarembó	0.0211	-0.1128	0.1550	0.7424	Stable
Treinta y Tres	-0.0466	-0.2474	0.1542	0.6294	Stable
<b>Male</b>					
Artigas	-0.5886	-1.0782	-0.0990	0.0215	Decrease
Canelones	-0.1189	-0.2704	0.0326	0.1157	Stable
Cerro Largo	-0.0183	-0.6288	0.5922	0.9501	Stable
Colonia	-0.1110	-0.2631	0.0410	0.1412	Stable
Durazno	-0.0763	-0.3504	0.1979	0.5636	Stable
Flores	-0.4026	-1.1543	0.3490	0.2729	Stable
Florida	-0.0212	-0.2604	0.2181	0.8535	Stable
Lavalleja	-0.0854	-0.3749	0.2041	0.5404	Stable
Maldonado	-0.0212	-0.2108	0.1683	0.8152	Stable
Montevideo	-0.0529	-0.1215	0.0158	0.1220	Stable
Paysandu	-0.1210	-0.3555	0.1134	0.2899	Stable
Rio Negro	-0.0533	-0.5705	0.4639	0.8298	Stable
Rivera	-0.2777	-0.4485	-0.1069	0.0033	Decrease

Rocha	-0.0491	-0.3186	0.2203	0.7041	Stable
Salto	-0.1111	-0.3880	0.1659	0.4078	Stable
San Jose	-0.0350	-0.3931	0.3230	0.8383	Stable
Soriano	0.0425	-0.2875	0.3724	0.7885	Stable
Tacuarembó	-0.1044	-0.4688	0.2599	0.5519	Stable
Treinta y Tres	-0.0173	-0.3494	0.3149	0.9137	Stable

Note: (a) Trend = mean annual change in the mortality rate.

Table 3 illustrates the mortality by oral and oropharyngeal cancer according to age group and sex. It was observed that mortality in women increased in two age groups: between 20 and 29 years and between 60 and 69 years. In men, there was a decrease in two age groups: between 40 and 49 years and between 50 and 59 years.

Table 3. Annual growth rate of adjusted coefficients of mortality by oral and oropharyngeal cancer according to age group and sex. Uruguay, 1997-2014.

	Trend <sup>(a)</sup>	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Female</b>					
15   19 <sup>(b)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(c)</sup>	0.0084	0.0008	0.0161	0.0447	Increase
30   40	0.0002	-0.0037	0.0040	0.9266	Stable
40   50	-0.0017	-0.0061	0.0028	0.4423	Stable
50   60	-0.0063	-0.0120	-0.0006	0.0331	Decrease
60   70	0.0120	0.0017	0.0222	0.0246	Increase
70   80	-0.0015	-0.0117	0.0087	0.7593	Stable
80   -	0.0016	-0.0065	0.0097	0.6850	Stable
<b>Male</b>					
15   19 <sup>(b)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(c)</sup>	-0.0060	-0.0212	0.0093	0.4278	Stable
30   40	-0.0052	-0.0109	0.0005	0.0731	Stable
40   50	-0.0198	-0.0305	-0.0092	0.0012	Decrease
50   60	-0.0318	-0.0618	-0.0019	0.0386	Decrease
60   70	-0.0213	-0.0721	0.0295	0.3874	Stable
70   80	-0.0019	-0.0096	0.0059	0.6170	Stable
80   -	-0.0009	-0.0136	0.0117	0.8784	Stable

Note: (a) Trend = mean annual change in the mortality rate. (b) Not enough data to perform the analysis.

The mortality of oral cancer according to sex, age and geographical distribution (capital or other country departments) is described in tables 4 and 5. In the capital, mortality by oral cancer in women was stable over the studied period. However, in men aged between 40 and 49 years, there was trend of decrease in mortality by oral cancer in the period. In all other departments of the country, mortality oral cancer decreased in women aged between 40 and 49 years, increased in women aged between 50 and 59 years and remained stable in the other age groups over the studied period. In addition, there was a trend of decrease in mortality by oral cancer in men aged between 40 and 49 during the studied period.

Table 4: Mortality trend of oral cavity in the capital country.

Age Group	Trend	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Female</b>					
15   20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30   40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40   50 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
50   60	-0.0023	-0.0080	0.0034	0.4087	Stable
60   70	0,0007	-0.0068	00082	0.8434	Stable
70   80	-0.0007	-0.0051	0.0036	0.7268	Stable
80   -	0.0011	-0.0035	0.0058	0.6086	Stable
<b>Male</b>					
15   20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30   40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40   50	-0.0052	-0.0099	-0.0006	0.0324	Decrease
50   60	-0.0056	-0.0209	0.0098	0.4545	Stable
60   70	0.0005	-0.0105	0.0115	0.9246	Stable
70   80	0.0036	-0.0017	0.0090	0.1672	Stable
80   -	-0.0003	-0.0078	0.0072	0.9415	Stable

Note: (a) Not enough data to perform the analysis

Table 5: Trend in all other departments of the country, oral cavity.

Age Group	Trend	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Female</b>					
15  - 20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20  - 30	-0.0057	-0.0389	0.0276	0.7419	Stable
30  - 40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40  - 50 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
50  - 60	-0.0075	-0.0110	-0.0041	0.0003	Decrease
60  - 70	0.0099	0.0063	0.0135	0.0000	Increase
70  - 80	0.0016	-0.0027	0.0059	0.4474	Stable
80  -	0.0025	-0.0042	0.0092	0.4457	Stable
<b>Male</b>					
15  - 20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20  - 30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30  - 40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40  - 50	-0.0052	-0.0099	-0.0006	0.0324	Decrease
50  - 60	-0.0056	-0.0209	0.0098	0.4545	Stable
60  - 70	0.0005	-0.0105	0.0115	0.9246	Stable
70  - 80	0.0036	-0.0017	0.0090	0.1672	Stable
80  -	-0.0003	-0.0078	0.0072	0.9415	Stable

Note: (a) Not enough data to perform the analysis

The mortality by oropharyngeal cancer according to sex, age and geographical distribution (capital or other country departments) is described in tables 6 and 7. In the capital, mortality by oropharyngeal cancer decreased in women aged between 70 and 79 years and remained stable in the other age groups during the studied period. Also, a decrease in the mortality by oropharyngeal cancer was observed in men aged 60 to 69 years living in Montevideo during the studied period. In all other departments of the country, there was stability in the mortality by oropharyngeal cancer, irrespective of sex, excepting the group of men aged between 70 and 79 years, where a decrease in the mortality rates over the period was observed.

Table 6: Mortality trend of oropharynx in capital country.

Age Group	Trend	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Female</b>					
15   20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30   40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40   50 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
50   60	-0.0026	-0.0106	0.0054	0.5039	Stable
60   70	-0.0018	-0.0056	0.0019	0.3175	Stable
70   80	-0.0039	-0.0072	-0.0006	0.0253	Decrease
80   -	-0.0019	-0.0085	0.0047	0.5440	Stable
<b>Male</b>					
15   20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30   40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40   50	-0.0038	-0.0104	0.0027	0.2324	Stable
50   60	-0.0055	-0.0215	0.0104	0.4730	Stable
60   70	-0.0104	-0.0204	-0.0004	0.0418	Decrease
70   80	-0.0003	-0.0084	0.0078	0.9374	Stable
80   -	-0.0018	-0.0054	0.0017	0.2920	Stable

Note: (a) Not enough data to perform the analysis



Table 7: Mortality trend of oropharynx in rest of the country.

Age Group	Trend	95% Confidence Interval		p-value	Interpretation
		Lower	Upper		
<b>Female</b>					
15   20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30   40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40   50 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
50   60	-0.0023	-0.0061	0.0014	0.2180	Stable
60   70	0.0014	-0.0008	0.0037	0.1870	Stable
70   80	-0.0028	-0.0064	0.0008	0.1231	Stable
80   -	-0.0034	-0.0073	0.0005	0.0864	Stable
<b>Male</b>					
15   20 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
20   30 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
30   40 <sup>(a)</sup>	-	-	-	-	-
40   50	-0.0027	-0.0101	0.0046	0.4410	Stable
50   60	-0.0128	-0.0316	0.0060	0.1678	Stable
60   70	-0.0001	-0.0226	0.0224	0.9943	Stable
70   80	-0.0057	-0.0115	0.0001	0.0549	Stable
80   -	-0.0083	-0.0146	-0.0020	0.0133	Decrease

Note: (a) Not enough data to perform the analysis.

Other some sociodemographic variables were analyzed such as years of study, unemployment, smoking and Gini index and no association with oral and oropharyngeal cancer mortality was observed. This result does not indicate that the association does not exist, it was obtained by analyzing a model that did not include all the covariates at the same time due to the multicollinearity found.

## DISCUSSION

The knowledge of the cancer mortality trends of a country allows implementing new strategies for its prevention and control. In Uruguay, prior studies analyzing the trends of mortality by oral and oropharyngeal cancer were identified. Were restricted to short periods and analyzed trends of mortality by oral and oropharyngeal cancer combined. The last atlas published with data on

deaths from oral and oropharyngeal cancer between 2004 and 2008 revealed mortality rates per 100,000 inhabitants, adjusted for age, of 6.46 for men and 1.16 for women [32]. Analyses of longer periods provide more accurate trends what allows to monitor the effectiveness of the established policies for the control of the disease and to mark the priorities. Here, we analyzed data of 17 years of mortality considering the whole population of the country and our results have brought interesting aspects of mortality trends in this country.

Our main results showed that the global mortality by oral and oropharyngeal cancer in Uruguay has remained stable between 1997 and 2014. Stratified analysis revealed trends of decrease in men and increase women for some particular age groups. The international literature is somewhat controversial, but our findings are in agreement with previous studies from Mexico [33], Chile [34] and Germany [9]. In Australia [10] and Canada [11] oral and oropharyngeal cancers mortality has decreased in both sexes. Canada between 1970 and 2007 there was a significant decrease in mortality from oral cancer in both men and women. In USA and France the mortality from oral cancer is decreasing in men [35]. In Ecuador [36], China, Hungary and countries of Central and Western Europe [35], it is increasing in both sexes.

The mortality trends by oropharyngeal cancer in Uruguay are similar to those reported in Chile [34]. In Brazil, differences were detected regarding the period of time analyzed. An increase in mortality was described in the study that reported mortality between 1979 and 2002 [22]. However, a decrease in all sites of the pharynx was observed in the period between 2002-2013 [23]. The improvement in oral and oropharyngeal cancers mortality observed in some countries is related to the decrease in tobacco and alcohol consumption. Also, public efforts in cancer prevention and early detection strategies, education programmes for dentists, can be related to the decrease in the mortality related to these cancers [9]. In Uruguay, according to the Global Survey of Adult Smoking, GAPS 2009, 25% of people 15 years old or older currently smoke (30.7% of men and 19.8% of women) with an average of 15 cigarettes per day. The measures implemented by the National Tobacco Control Programme, including the prohibition of smoking in closed places and an increase in taxes on all types of tobacco, showed to be effective for the control of the habit [37]. In

the Continuous Survey of Households 2014 carried out by the National Institute of Statistics of Uruguay was observed a decreasing trend in tobacco consumption between 2011 and 2014, the population with a high socio-educational level shows lower consumption compared to the lowest quintile [38]. The Ministry of Public Health recommends the use of clinical practice guidelines to prevent breast, cervical and colorectal cancer to professionals in the country, and there are no specific strategies for the prevention of oral and oropharyngeal cancer [37].

Analyzing separately the sites, a decrease trend was detected in base of tongue and gums. The tumors of base of tongue as well as others from the oropharyngeal region may be associated with HPV infection and them has a better response to treatments and higher survival [13]. In Brazil, between 2000 and 2014, the mortality of both base of tongue (C01) and other parts of the tongue (C02) cancer remained stable [39]. The risk of death in HPV-related cancers in Brazil including those of base of tongue is declining, especially in men [40]. Gum cancers showed a decrease in the mortality trend in Sao Paulo, Brazil [25] and in Netherlands [17]. This site is usually more visible to clinicians with early detection of lesions. Although HPV infection is not as widespread in the oral cavity as in the oropharynx, there are studies that indicate major prevalence of the virus in tongue and gum tumors [41], [42]. Lips ( $p$  value 0.065) and other major salivary glands except parotid ( $p$  value 0.052) showed tendency to decrease. Usually the tumors located in these sites are not related to tobacco use. On the other hand, our study showed a certain tendency to increase the mortality of the floor tumors of the mouth ( $p$  value 0.066), being one of the sites with higher mortality and the lowest survival rate [43], [34].

Our results indicated that the mortality rate by oral and oropharyngeal cancer in women increased by two ages: between 20 and 29 years old and between 60 and 69 years. Probably they occur due to the increasing in smoking habit in women in last decades. In men there was a decrease from 30 to 59 years. Although in the present study there was no association of mortality from oral and oropharyngeal cancer with tobacco, there is strong evidence of this association in the literature [44], [45], [46]. In Uruguay, in 2004, a law was implemented for the control of the tobacco that after ten years of its application,

reduced the prevalence of smoking from 32% to 20% in the general population and to 8% in young people. Although men smoke more than women, there is less abandonment of the addiction in women [47], [37]. While these data are encouraging, the time passed is not enough to assess the impact of this decrease in cancer mortality, the effects of tobacco are cumulative and years should go by to show the damage.

Regarding the geographical distribution of the country, almost no variation was observed; the principal result was a decrease in deaths in men in the Artigas and Rivera departments. These departments are on the border with Brazil, a country with more developed oral cancer prevention policies, and in some cases Uruguayan population has dental care or oral health instruction in that country which may have influenced the decrease in mortality rates [48].

Some sociodemographic variables were analyzed and there was no association with oral and oropharyngeal cancer mortality trends. The variables studied were: years of study, unemployment, smoking and Gini index, as an indicator of income inequality. The literature appointed some association between deaths from oral cancer and socioeconomic factors. In São Paulo city, Brazil, a higher mortality was observed in areas of lower economic development [25]. In Mexico, low level of education and unemployment were the factors most related to deaths from oral and oropharyngeal cancer [33]. Some authors deduced that the relationship between mortality from oral and oropharyngeal cancer and low socioeconomic level could be explained because that population is more exposed to some environmental variables such as tobacco and alcohol consumption and a diet poor in fruits and vegetables that are directly related to the development of this type of cancer. Conway et al. shows strong evidence that social and economic disparities indicate an independent factor in relation to mortality from this disease [49]. In Uruguay, the estimation of poverty by the income method shows that there was a reduction in 2017 compared to previous years, also the Gini index 2017 was estimated for the whole country in 0.38. A report of April 2018 of the Statics National Institute indicates that a reduction of poverty in homes across the country from 22% in 2002 to 5.5% in 2017 [50]. These data indicate that there is little inequality of

income in the population of the country, can be supposed that for it there was no association with the socioeconomic variables analyzed.

This is the first study of oral and oropharyngeal cancer mortality trends in Uruguay that analyzed in separate both sites by a period of 17 years. One limitation of the present study was its design, because use of secondary data that can induce errors by subregistration or overregistration. However, the registration of mortality by cancer in Uruguay is mandatory and the data source was considered by the IARC-WHO as medium quality complete vital registration data which assure the value of our findings [51].

## **CONCLUSIONS**

The general mortality for oral and oropharyngeal cancer in Uruguay has remained stable for the period 1997-2014 with tendency to decrease. Important modifications were detected such as decreasing trends in men and increasing rate in women oral cavity cancer as well as decrease trend in base of tongue cancers. Understanding the evolution of this disease and the related factors based on epidemiological studies allow the concretion and monitoring of actions for population education, preventive strategies and early diagnosis.

## REFERENCES

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: E359-86.
- [2] IARC 2018. Available in: <http://gco.iarc.fr/>. Access in 24/09/2018.
- [3] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4-5):309-16.
- [4] Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P; INHANCE consortium. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis* 2015;21(6):685-93.
- [5] Jansen L, Castro F, Gondos A, Krilaviciute A, Barnes B, Eberle A *et al.* Recent cancer survival in Germany: An analysis of common and less common cancers. *Int. J. Cancer* 2015;136(11):2649-58.
- [6] Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;19(11):CD004150.
- [7] Madera Anaya MV, Franco JV, Merchán-Galvis ÁM, Gallardo CR, Bonfill Cosp X. Quality assessment of clinical practice guidelines on treatments for oral cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;65:47-53.
- [8] LeHew CW, Weatherspoon DJ, Peterson CE, Goben A, Reitmajer K, Sroussi H *et al.* The health system and policy implications of changing epidemiology for oral cavity and oropharyngeal cancers in the United States from 1995 to 2016. *Epidemiol Rev* 2017;39(1):132-47.
- [9] Hertrampf K, Eisemann N, Wiltfang J, Pritzkeleit R, HJ Wenz, Waldmann A. Baseline data of oral and pharyngeal cancer before introducing an oral cancer prevention campaign in Germany. *J Cranio Maxillo Facial Surg* 2015;43:360-66.

- [10] Farah CS, Simanovic B, Dost F. Oral cancer in Australia 1982–2008: a growing need for opportunistic screening and prevention. *Australian Dent J* 2014;59: 349-59.
- [11] Kachuri, MPH, Ellison LF, Semenciw R. Cancer incidence, mortality and survival trends in Canada, 1970–2007. *Chronic Diseases and Injuries in Canada* 2013;33(2):69-80.
- [12] Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari S. Sociodemographic and etiological differences of head and neck squamous cell carcinoma in young and old patients in southern Iran. *J Craniofac Surg* 2010;21(1):126-28.
- [13] Chai RC, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med* 2015;4(4):596-607.
- [14] Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2014;50(6):565-74.
- [15] Azimi S, Rafieian N, Manifar S, Ghorbani Z, Tennant M, Kruger E. Socioeconomic determinants as risk factors for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study in Iran. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56(4):304-09.
- [16] Auluck A, Walker BB, Hislop G, Lear SA, Schuurman N, Rosin M. Socio-economic deprivation: a significant determinant affecting stage of oral cancer diagnosis and survival. *BMC Cancer* 2016;16:569.
- [17] van Dijk B, Brands M, Geurts S, Merx M, Roodenburg J. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. *Int. J. Cancer* 2016;139:574-83.
- [18] Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. *Annals Oncol* 2008;19(4):631-40.

- [19] Jemal J, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
- [20] Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016;44(Suppl 1):S43-52.
- [21] Antunes JL, Borrell C, Pérez G, Boing AF, Wünsch-Filho V. Inequalities in mortality of men by oral and pharyngeal cancer in Barcelona, Spain and São Paulo, Brazil, 1995-2003. *Int J Equity Health* 2008;4(7):14.
- [22] Boing AF, Peres MA, Antunes JL. Mortality from oral and pharyngeal cancer in Brazil: trends and regional patterns, 1979-2002. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20(1):1-8.
- [23] Perea LME, Peres MA, Boing AF, Antunes JLF. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. *Rev Saude Publica* 2018;(52):10.
- [24] Biazevic MG, Castellanos RA, Antunes JL, Michel-Crosato E. Trends in oral cancer mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1980-2002. *Cad Saude Publica* 2006; 22(10):2105-14.
- [25] Antunes JL, Biazevic MG, de Araujo ME, Tomita NE, Chinellato LE, Narvai PC. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. *Oral Oncol* 2001;37:345-50.
- [26] Instituto Nacional de Estadística (INE), 2011. Available in: <http://www.ine.gub.uy/censos2011/index.html>. Access in 15/05/2016.
- [27] United Nations Development Programme (UNPD). Available in <http://www.undp.org/content/undp/es/home.html>. Access in 04/08/2018.
- [28] Triunfo P, Harris J, Balsa A. Evaluación de la campaña antitabaco en Uruguay: balance de diez años y desafíos. *Rev Panam Salud Publica* 2016;40(4):256-62.



- [29] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision. Version: 2015. Available in: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C00-C14>>. Access in 2/10/2016.
- [30] Costa AJL, Kale PL, Vermelho LL. Indicadores de Saúde. In: Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, editors. Epidemiologia. 2ªed. São Paulo: Atheneu; 2009, p. 31–82.
- [31] Prais SJ, Winsten CB. Trends Estimators and Serial Correlation. Cowles Comm Discuss Pap Stat 1954;383.
- [32] Barrios E, Vassallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C. IV Atlas de mortalidad por cancer en el Uruguay 2004-2008. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; 2011. Atlas\_Mort\_0408\_WEB%20(1).pdf. In: [www.comisioncancer.org.uy/andocasociado.aspx?361,1046](http://www.comisioncancer.org.uy/andocasociado.aspx?361,1046).
- [33] Anaya G, Ramírez V, Irigoyen ME, Zimbrón A, Zepeda MA. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979–2003. J Oral Pathol Med 2008;37:11-7.
- [34] Ramirez V, Vásquez-Rozas P, Ramirez-Eyraud P. Mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile, años 2002-2010. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral 2015;8(2):133-8.
- [35] Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V, Reddy S *et al*. Changing trends in oral cancer: a global scenario. Nepal J Epidemiol 2016;6(4):613-9.
- [36] Núñez-González S, Delgado-Ron JA, Gault C, Simancas-Racines D. Trends and spatial patterns of oral cancer mortality in Ecuador, 2001-2016. Int J Dent 2018;2, ID 6086595, 7 pages.
- [37] Ministerio de Salud Pública (MSP). Available in: <http://www.msp.gub.uy>. Access in 24/08/2018.

[38] Instituto Nacional de Estatística. Principales resultados encuesta continua de hogares 2014 (INE 2014). Available in: [www.ine.gub.uy/documents/10181/.../808d35b5-f9df-44e6-86af-e4bec9f761a8](http://www.ine.gub.uy/documents/10181/.../808d35b5-f9df-44e6-86af-e4bec9f761a8). Access in 24/09/2018.

[39] Cohen Goldemberg D, de Araújo LHL, Antunes HS, de Melo AC, Santos Thuler LC. Tongue cancer epidemiology in Brazil: incidence, morbidity and mortality. *Head Neck* 2018;40(8):1834-44.

[40] de Souza DL, Curado MP, Bernal MM, Jerez-Roig J, Boffetta P. Mortality trends and prediction of HPV-related cancers in Brazil. *Eur J Cancer Prev* 2013;22(4):380-7.

[41] Kim SM; Kwon IJ; Myoung H; Lee JH; Lee SK. Identification of human papillomavirus (HPV) subtype in oral cancer patients through microarray technology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(2):535-43.

[42] Lingen M, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P *et al*. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2013;49(1):1-8.

[43] American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016, p. 17.

[44] José BPS, Corrêa RA, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA *et al*. Mortality and disability from tobacco-related diseases in Brazil, 1990 to 2015. *Rev Bras Epidemiol* 2017;20(suppl 1):75-89.

[45] Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ *et al*. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Int J Cancer* 2018;143(5):1114-27.

[46] Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JM *et al*. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head Neck* 2016;38(12):1810-20.

[47] República Oriental del Uruguay, Poder Legislativo. Available in: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp2151250.htm> and <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp114004.htm>. Access in 24/08/2018.

[48] Pucca Jr. GA, Gabriel M, Araujo MED, Almeida FCS. Ten years of a national oral health policy in Brazil: Innovation, boldness, and numerous challenges. J Dent Res 2015; 94(10):1333-7.

[49] Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson L. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and metaanalysis of casecontrol studies. Int J Cancer 2008;122(12):2811-19.

[50] Instituto Nacional de Estadística . Estimación de la pobreza por el método de ingreso 2017. Available in: <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/364159/Estimaci%C3%B3n+de+la+pobreza+por+el+M%C3%A9todo+del+Ingreso+2017/f990baaf-1c32-44c5-beda-59a20dd8325c>. Access in 22/11/2108.

[51] IARC/WHO, 2014. Available in: <<http://www.who.int>>. Access in 30/03/2016.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estima-se que no ano 2018 ocorreram cerca de 887.659 casos de câncer de cabeça e pescoço no mundo. Destes, 407.663 casos são em boca, três em cada quatro casos novos ocorrem nos países em desenvolvimento, e 199.560 mortes em decorrência desta doença foram estimadas. Devido à alta incidência e elevadas taxas de mortalidade, o câncer de cavidade bucal e orofaringe é considerado um importante problema de saúde pública em vários países. No Uruguai, o mais recente estudo realizado com dados de mortes por câncer de boca e faringe, entre 2004 e 2008, mostrou uma taxa de mortalidade ajustada por idade de 6,46 a cada 100.000 habitantes em homens e de 1,16 a cada 100.000 habitantes nas mulheres. O nosso estudo foi o primeiro a analisar as taxas e tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe separadamente e por um período de 17 anos (1997 e 2014) neste país. Nesse período aconteceram 1.696 mortes, delas 1.080 (63.70%) foram associadas a câncer de boca e 616 (36.30%) dos casos em orofaringe. A razão homem / mulher da taxa global de mortalidade foi 3,23:1 e língua foi o sítio onde ocorreram 39% das mortes. Estes resultados mostraram que a taxa de mortalidade no país é maior em homens entre 50 e 69 anos e mais alta na cavidade oral, principalmente na língua. A tendência de mortalidade nas duas regiões juntas se manteve estável para um valor de significância de 5%, entretanto, se analisamos os dados elevando a análise de significância para 5,5%, essa taxa de mortalidade seria decrescente. Quando avaliamos separadamente a cavidade bucal e a orofaringe, a mortalidade por câncer de boca diminuiu em homens e aumentou nas mulheres, ficando estável na orofaringe. Os sítios base de língua e gengivas tiveram uma diminuição significativa na mortalidade enquanto que, o assoalho da boca mostrou um aumento. Nossos resultados estão de acordo com outros estudos feitos na América Latina como o México e o Chile. Outro dado interessante que encontramos foi a diminuição da mortalidade em homens nos departamentos de Artigas e Rivera que têm fronteira com Brasil que possui estratégias melhores definidas de prevenção (campanhas) e rastreamento de câncer. Isto

porque, o Brasil atualmente possui uma Política Nacional de Saúde Bucal que tem ações referentes ao câncer bucal como prioritárias.

Tem sido enfatizado que maiores taxas de mortalidade por câncer bucal estão associadas aos baixos níveis socioeconômicos, tais como os anos de estudo, desemprego, o consumo de tabaco e índice de Gini. Estes parâmetros não tiveram uma associação na análise desta série histórica devido provavelmente a que não foi feita uma análise multivariada já que teve multicolinearidade entre eles.

Apesar das limitações do estudo, este é o primeiro que analisa as taxas e tendências de mortalidade de cavidade bucal e orofaringe por câncer segundo distribuição geográfica, sítio anatômico, gênero e faixa etária por um longo período de tempo. Nossos resultados poderão servir de base para avaliar os resultados das políticas de saúde, discussão de novas estratégias de diagnóstico de câncer nestes sítios e instituir as mudanças necessárias a fim de melhorar os parâmetros da sobrevivência do câncer bucal e orofaríngeo. Ademais será possível estabelecer uma vigilância da evolução da doença ao longo do tempo e monitorar a gestão em saúde da população uruguaia em relação a estes cânceres.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, Burtness B, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Colevas AD, Eisele DW, Fenton M, Foote RL, Gilbert J, Haddad RI, Hicks WL Jr, Hitchcock YJ, Jimeno A, Leizman D, Lydiatt WM, Maghami E, Mell LK, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Rocco J, Rodriguez CP, Shah JP, Weber RS, Witek M, Worden F, Yom SS, Zhen W, Burns JL, Darlow SD. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 15, n. 6, p. 761-770, 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014. Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer. Disponível em:

<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003128-pdf.pdf>.

Acceso em 2/10/2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. Atlanta. Disponível em:

<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acs-pc-044738.pdf>. Acesso em 14/01/2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2016. Disponível em:

<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acs-pc-047079.pdf>. Acesso em 23/03/2016.

Anaya G, Ramírez V, Irigoyen ME, Zimbrón A, Zepeda MA. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979–2003. **J Oral Pathol Med**, v. 37, p. 11–17, 2008.

Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari S. Sociodemographic and etiological differences of head and neck squamous cell carcinoma in young and old patients in southern Iran. **J Craniofac Surg**, v. 21, n. 1, p. 126-128, 2010.

Antunes JL, Biazevic MG, de Araujo ME, Tomita NE, Chinellato LE, Narvai PC. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. **Oral Oncology**, v. 37, p. 345-350, 2001.

Barrios E, Alonso R, Garau M, Musetti C. IV Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2007-2011. Montevideo. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. 2014: 117p.

Barrios E, Vassallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C. III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2002-2006. Montevideo. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. 2010: 119 p.

Barrios E, Vassallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C. IV Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay 2004-2008. Montevideo. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. 2011.

Barrios R, Bravo M, Gil-Montoya JA, Martínez-Lara I, García-Medina B, Tsakos G. Oral and general health-related quality of life in patients treated for oral cancer compared to control group. **Health Qual Life Outcomes**, Jan 23; 13: 9, 2015.

Beltrami CA, Desinan L, Rubini C. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. A retrospective study of 80 cases. **Pathol Res Pract**, v. 188, n. 4-5, p. 510-516, 1992.

Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. **Oral Oncol**, v. 50, n.6, p. 565-574, 2014.

Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. **Lancet Oncol**, v. 9, n. 7, p. 667-675, 2008.

Boing AF, Peres MA, Antunes JL. Mortality from oral and pharyngeal cancer in Brazil: trends and regional patterns, 1979-2002. **Rev Panam Salud Publica**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2006.

Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. **Annals Oncol**, v. 19, n. 4, p. 631–640, 2008.

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**, v. sep 12, p. 1-31, 2018.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth Edition. Oxford, UK, Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc., 2017.

Brown LM, Check DP, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence trends by subsite in the United States: changing gender patterns. **J Oncol**, v. 2012, art ID 649498, 10 pages, 2012.

CANCER RESEARCH UK. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oral-cancer/mortality>. Acesso em: 16/01/2017.

Carvalho A, Lago N, Ferreira A, Mendonça E, Gonçalves R, Silva T. Distinctive clinical and microscopic features of squamous cell carcinoma of oral cavity and lip. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod**, v. 109, n. 6, p. e74-e79, 2010.

Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, Rosenberg PS, Bray F, Gillison ML. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 36, p. 4550-4559, 2013.



Cheraghlou S, Schettino A, Zogg CK, Judson BL. Changing prognosis of oral cancer: an analysis of survival and treatment between 1973 and 2014. **Laryngoscope**, v. sep 7, 2018.

Chi A, Day T, Neville B. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. An Update. **CA Cancer J Clin**, v. 65, n. 5, p. 40-42, 2015.

Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 30, n. 4, p.381-395, 2018,

Dawn A, Lawrence N. Significant differences in nonmelanoma skin cancers of the upper and lower lip. **Dermatol Surg**, v. 39, n. 8, p. 1252-1257, 2013.

Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Acosta G, Correa P, Mendilaharsu M. Maté consumption and risk of oral cancer: case-control study in Uruguay. **Head Neck**, v. 23, p. 1-5, 2012.

De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Acosta G, Ferro G, Oreggia F, Leiva J. The effect of smoking and drinking in oral and pharyngeal cancer: a case control study in Uruguay. **Cancer Lett**, v. 246, n. 1-2, p. 282-289, 2007.

Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 04/05/2015.

Dholam KP, Chouksey GC. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients aged 18-45 years: A case-control study to evaluate the risk factors with emphasis on stress, diet, oral hygiene, and family history. **Indian J Cancer**, v. 53, n. 2, p. 244-251, 2016.

Diz P, Meleti M, and Diniz-Freitas M, Vescovi P, Warnakulasuriya S, Johnson NW, Ross Kerr A. Oral and pharyngeal cancer in Europe: incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum. **Trans Res Oral Oncol**, v. 2, p. 1-13, 2017.

D'souza S, Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: an overview. **Biomed Pharmacother**, v. 107, p. 72-80, 2018.

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017; p. 105-145.

Farah CS, Simanovic B, Dost F. Oral cancer in Australia 1982–2008: a growing need for opportunistic screening and prevention. **Australian Dent J**, v. 59, p. 349–359, 2014.

Feller LL, Khammissa RR, Kramer BB, Lemmer JJ. Oral squamous cell carcinoma in relation to field precancerisation: pathobiology. **Cancer Cell Int**, v. 13:31, 2013.

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. **Eur J Cancer**, v 46, n. 4, p. 765-781, 2010.

Fujiwara R, Burtness B, Husain Z, Judson B, Bhatia A, Sasaki C, Yarbrough W, Merha S. Treatment guidelines and patterns of care in oral cavity squamous cell carcinoma: Primary surgical resection vs. nonsurgical treatment. **Oral Oncology**, v. 71, p. 129-137, 2017.

Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maniglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goli-Bertollo EM. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 79, n. 2, p. 239-247, 2013.

Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. **Int J Cancer**, v. 122, n. 1, p. 155-164, 2008.

Ghoshal S, Mallick I, Panda N, Sharma S. Carcinoma of the buccal mucosa: analysis of clinical presentation, outcome and prognostic factors. **Oral Oncol**, v. 42, n. 5, p. 533-539, 2006.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA Oncol**, Jun 2 [online], 2018.

Goldenberg D, Golz A, Joachims HZ. The beverage mate: a risk factor for cancer of the head and neck. **Head Neck**, v.25, n.7, p. 595-601, 2003.

Gopalakrishna Iyer N, Tan D, Tan V, Wang W, Hwang J, Tan N, Sivanandan R, Tan H. Randomized Trial Comparing Surgery and Adjuvant Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Advanced, Nonmetastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: 10-Year Update and Subset Analysis. **Cancer**, v. 121, n.10, p. 1599-1607, 2015.

Gordon M, Rishpon S, Gorski M. Delayed diagnosis of carcinoma of the oral cavity (abstract). **Harefuah**, v. 144, n. 4, p. 243-245, 2005.

Groome PA, Rohland SL, Hall SF, Irish J, Mackillop WJ, O'Sullivan B. A population-based study of factors associated with early versus late stage oral cavity cancer diagnoses. **Oral Oncol**, v. 47, n. 7, p. 642-647, 2011.

Guha N, Warnakulasuriya S, Vlaanderen J, Straif K. Betel quid chewing and the risk of oral and oropharyngeal cancers: A meta-analysis with implications for cancer control. **Int. J. Cancer**, v. 135, n. 6, p. 1433–1443, 2014.

Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. **N Engl J Med**, v. 359, n. 11, p. 1143-1154, 2008.

Hasegawa, Fukuhara T, Fujiwara K, Takeuchi E, Kitano H. Treatment Outcomes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Elderly: A Retrospective Study over 7 Years (2003-2009). **Yonago Acta Med**, v. 58, n. 1, p. 9-13, 2015.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n. 2, p. 541-550, 2009.

Hertrampf K, Eisemann N, Wiltfang J, Pritzkeleit R, HJ Wenz, Waldmann A. Baseline data of oral and pharyngeal cancer before introducing an oral cancer prevention campaign in Germany. **J Cranio-Maxillo-Facial Surg**, v. 43, p. 360-366, 2015.

Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, Leemans CR, Braakhuis BJ, de Vet HCW, Forouzanfar T. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review. **Eur J Cancer**, v. 82, p. 115-127, 2017,

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 51. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. Lyon, France: IARC; 1991.

IARC/WHO, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em 30/03/2016

Instituto Nacional de Estatística (INE), 2011. Disponível em: <http://www.ine.gub.uy/censos2011/index.html>. Acesso em 15/05/2016.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA a). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)>. Acesso em 30/03/2016.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA b). Atlas On-line de Mortalidade. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em 30/03/2016.

Jansen L, Castro F, Gondos A, Krilaviciute A, Barnes B, Eberle A et al. Recent cancer survival in Germany: An analysis of common and less common cancers. **Int. J. Cancer**, v. 136, n 11, p. 2649–2658, 2015.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2007. **CA Cancer J Clin**, v. 57, n. 1, p. 43-66, 2007.

Jemal J, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. **CA Cancer J Clin**, v. 60, n. 5, p. 277-300, 2010.

Kachuri, MPH, Ellison LF, Semenciw R. Cancer incidence, mortality and survival trends in Canada, 1970–2007. **Chronic Diseases and Injuries in Canada**, v. 33, n. 2, p. 69-80, 2013.

Kaminagakura E, Vartanian JG, da Silva SD, dos Santos CR, Kowalski LP. Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head Neck**, v. 32, n. 11, p. 1460-1466, 2010.

Kang CJ, Liao CT, Hsueh C, Lee LY, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Huang SF, Chen IH, Ng SH, Tsao CK, Huang YC, Yen TC. Outcome analysis of patients with well-differentiated oral cavity squamous cell carcinoma. **Oral Oncol**, v. 47, n. 11, p. 1085-1091, 2011.

Kreppel M, Drebber U, Rothamel D, Eich HT, Kübler A, Scheer M, Zöller JE. Prognostic impact of different TMN-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. **Head Neck**, v. 33, n. 10, p. 1467-1475, 2011.

Lambert R, Sauvaget C, de Camargo M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 23, n. 8, p. 633-641, 2011.

Liu W, Shi LJ, Wu L, Feng JQ, Yang X, Li J, Zhou ZT, Zhang CP. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e34773, 2012.

Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and neck cancer- Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer J Clin**, v. 67, p. 122-137, 2017.

Mehrotra R, Gupta D. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. **Head Neck Oncol**, v. 3, p. 33-41, 2011.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA (MSP). Disponible em: <http://www.msp.gub.uy/publicación/> estadísticas-de-mortalidad. Acceso em: 14/01/2017.

Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? **Oral Oncol**, v. 51, n. 3, p. 229-236, 2015.

Müller S. Update from the 4th edition of the World Health Organization of head and neck tumours: tumours of the oral cavity and mobile tongue. **Head Neck Pathol**, v. 11, n. 1, p. 33-40, 2017.

Monteiro LS, Antunes L, Santos LL, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Survival probabilities and trends for lip, oral cavity and oropharynx cancers in Northern Portugal in the period 2000-2009. **Ecancermedicalscience**, v. 31, n. 12, p. 855, 2018.

Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, Sankaranarayanan R. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. **Oral Oncol**, v. 44, n. 5, p. 446-454, 2008.

Natarajan E, Eisenberg E. Contemporary concepts in the diagnosis of oral cancer and recancer. **Dent Clin North Am**, v. 55, n. 1, p. 63-88, 2011.

Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. **CA Cancer J Clin**, v. 52, n. 4, p. 195-215, 2002.

Oji C, Chukwunke F. Poor oral Hygiene may be the Sole Cause of Oral Cancer. **J Maxillofac Oral Surg**, v. 11, n. 4, p. 379-383, 2012.

Oliveira M L, Petersen Wagner V, Sant'Ana Filho M, Coelho Carrard V, Neves Hugo F, Domingues Martins M. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. **Braz Oral Res**, v. 29, n. 1, p. 1-8, 2015.

Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Massa ST, Adjei Boakye E, Antisdell JL, Varvares MA. 40-year incidence trends for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the United States. **Oral Oncol**, v. 74, p. 90-97, 2017.

Owosho AA, Wiley R, Stansbury T, Gbadamosi SO, Ryder JS. Trends in Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Incidence, Vermont 1999-2013. **J Community Health**, v. 43, n. 4, p. 731-737, 2018.

Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. **Eur J Cancer Prev**, v. 17, n. 4, p. 340-344, 2008.

Perea LME, Peres MA, Boing AF, Antunes JLF. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. **Rev Saude Publica**, v. 52, n. 5, p. 10, 2018.

Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. **J Oral Pathol Med**, v. 39, n. 7, p. 513-517, 2010.

Politis M, Higuera G, Chang LR, Gomez B, Bares J, Motta J. Trend analysis of cancer mortality and incidence in Panama, using joinpoint regression analysis. **Medicine**, v. 94, n. 24, p. e970- e978, 2015.

Queen D, Knackstedt T, Polacco MA, Collins LK, Lee K, Samie FH. Characteristics of nonmelanoma skin cancers of the cutaneous perioral and vermilion lip treated by mohs micrographic surgery. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. Oct 4, 2018, doi: 10.1111/jdv.15263. [Epub ahead of print].

Quinlan-Davidson SR, Mohamed ASR, Myers JN, Gunn GB, Johnson FM, Skinner H, Beadle BM, Gillenwater AM, Phan J, Frank SJ, William WN, Wong AJ, Lai SY, Fuller CD, Morrison WH, Rosenthal DI, Garden AS. Outcomes of oral cavity cancer patients treated with surgery followed by postoperative intensity modulated radiation therapy. **Oral Oncol**, v. 72, p. 90-97, 2017.

Ramirez V, Vásquez-Rozas P, Ramirez-Eyraud P. Mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile, años 2002-2010. **Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral**, v. 8, n. 2, p.133-138, 2015.

Ramos Da Cunha A, Neves Hugo F. Mortality by oral and oropharyngeal cancer in Brazil between 2000 and 2013. Anais do 21st Congress of the European Association of Dental Public Health. Disponível em: <http://www.eadph.org/congresses/21th/EADPH2016.pdf>. Acesso em 20/10/2108.



Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia - a review. **Oral Oncol**, v. 41, n. 6, p. 551-561, 2005.

Rettig EM, Zaidi M, Faraji F, Eisele DW, El Asmar M, Fung N, D'Souza G, Fakhry C. Oropharyngeal cancer is no longer a disease of younger patients and the prognostic advantage of Human Papillomavirus is attenuated among older patients: analysis of the National Cancer Database. **Oral Oncol**, v. 83, p. 147-153, 2018.

Rivera C. Essentials of oral câncer. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, n. 9, p. 11884-11894, 2015.

Rogers SN, Vedpathak SV, Lowe D. Reasons for delayed presentation in oral and oropharyngeal cancer: the patients perspective. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 49, n. 5, p. 349-353, 2011.

Seitz HK, Cho CH. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. **Methods Mol Biol**, v. 472, p. 217-241, 2009.

Seoane-Romero JM, Vázquez-Mahía I, Seoane J, Varela-Centelles P, Tomás I, López-Cedrún JL. Factors related to late stage diagnosis of oral squamous cell carcinoma. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 17, n. 1, p. e35-40, 2012.

Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. **CA Cancer J Clin**, v. 67, n.1, p. 51-64, 2017.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. **CA Cancer J Clin**, v. 65, n. 1, p. 5-29, 2015.

Stefani ED, Moore M, Aune D, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Correa P, Acosta G, Mendilaharsu M, Luaces ME, Silva C, Landó G. Maté consumption and risk of cancer: a multi-site case-control study in Uruguay. **Asian Pac J Cancer Prev**, v.12, n. 4, p. 1089-1093, 2011.

Süslü N, Hoşal AS, Aslan T, Sözeri B, Dolgun A. Carcinoma of the oral tongue: a case series analysis of prognostic factors and surgical outcomes. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 71, n. 7, p. 1283-1290, 2013.

Todd R, Donoff RB, Wong DT. The molecular biology of oral carcinogenesis: toward a tumor progression model. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 55, n. 6, p. 613-623, 1997.

Tong XJ, Shan ZF, Tang ZG, Guo XC. The impact of clinical prognostic factors on the survival of patients with oral squamous cell carcinoma. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, n. 12, p. 2497- 2507, 2014.

Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. **Int J Epidemiol**, v. 44, n. 1, p. 169-185, 2015.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. **CA Cancer J Clin**, v. 65, n 2, p. 87-108, 2015.

Vallecillo M, Romero M, Olmedo M, Reyes C, Bustos V. Factors related to survival from oral cancer in an Andalusian population sample (Spain). **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 12, n. 7, p. e518-523, 2007.

van Dijk B, Brands M, Geurts S, Merkx M, Roodenburg J. Trends in oral cavity cancer incidence, mortality, survival and treatment in the Netherlands. **Int. J. Cancer**, v. 139, p. 574–583, 2016.

van Zyl A, Bunn BK. Clinical features of oral cancer. **South African Dental Journal**, v. 67, n. 10, p. 566-569, 2012.

Wang L, Ganly I. The oral microbiome and oral cancer. **Clin Lab Med**, v. 34, n. 4, p. 711-719, 2014

Wang F, Zhang H, Xue Y, Wen J, Zhou J, Yang X, Wei J. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. **Cancer Med**, v. 6, n. 5, p. 910-917, 2017.

Warnakulasuriya KA, Ralhan R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco – a review. **J Oral Pathol Med**, v. 36, n. 2, p. 63-77, 2007.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med**, v. 36, n. 10, p. 575-580, 2007.

Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncol**, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.

Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. **Oral Oncol**, v. 46, n. 6, p. 407-410, 2010.

Weatherspoon DJ, Chattopadhyay A, Boroumand S, Garcia I. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010. **Cancer Epidemiol**, v. 39, n. 4, p. 497–504, 2015.

Westra WH, Lewis JS Jr. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: oropharynx. **Head Neck Pathol**, v. 11, n.1, p. 41-47, 2017.

Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P; INHANCE consortium. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. **Oral Dis**, v. 21, n. 6, p. 685-693, 2015.

Winn DM. Diet and nutrition in the etiology of oral cancer. **Am J Clin Nutr**, v. 61, n. 2, p. 437S-445S, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Disponível em **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision**. Version: 2015. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C00-C14>>. Acesso em 2/10/2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Globocan 2012. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em 14/01/2017.

World Health Organization (WHO). Fact sheet N°297 Updated February 2015 Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 14/01/2017.

Zhang Z, Filho MS, Nör JE. The biology of head and neck cancer stem cells. **Oral Oncol**, v. 48, n. 1, p. 1-9, 2012.

Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, Dimitrova N, Eser S, Karakilinc H, Zivkovic S, Bray F, Coebergh JW. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: Gaps persist compared with the rest of Europe. **European J Cancer**, v.49, p. 1683– 169, 2013.

Znaor T, Vucemilo L, Kulis T, Znaor A. Incidence and mortality trends of head and neck cancer in Croatia in the period 1988–2008. **Acta Oto-Laryngol**, v. 133, p. 305–312, 2013.



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**Sección Comisiones y Claustro**

Montevideo, 11 de octubre de 2016.-

Reunido el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Odontología:

RESUELVE: -----

**APROBAR.:**

El Proyecto titulado "Mortalidad por Cáncer Bucal y de Oro-Faringe en Uruguay y su comparación con datos Brasileños", presentado por la Dra. Maria Laura Cosetti, el que le ha correspondido el número de expediente 358/16.-----



Dr. Ernesto Borgia  
Presidente