
COMPORTAMIENTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DEL CARCINOMA ESCAMOCELULAR BUCAL DE PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAÚL (HUSVP), MEDELLÍN, ENTRE ENERO DE 1990 Y DICIEMBRE DE 1996*

EFRAÍN ÁLVAREZ M.** , MARITZA BARBOSA CH.****, ÁNGELA MARÍA GAVIRIA N.****

RESUMEN. El carcinoma escamocelular bucal es una patología que se presenta con baja frecuencia en la consulta estomatológica. El propósito del estudio fue hacer la descripción de las características clínicas y epidemiológicas de los casos diagnosticados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl entre los años 1990 y 1996. Se analizaron las historias clínicas y los formatos de archivo del Departamento de Patología del Hospital y de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia. Se encontraron 228 casos, de los cuales el mayor porcentaje correspondía a hombres de sesenta años y más; la lengua fue el sitio más frecuentemente afectado (30%), seguida del suelo de boca (20,7%) y del paladar (17,7%). El tabaquismo fue un antecedente presente en el 67% de los casos y el consumo de alcohol en el 29,8%. Se detectó una lesión premaligna previa al desarrollo del cáncer en 56 casos, donde las leucoplasias fue la más común. Los estadios de cáncer que más se presentaron fueron el IV y el III con 55,1 y 19,8% respectivamente; la radioterapia en el 46,1% de los casos y la cirugía en el 39,6% fueron los tratamientos que más se realizaron. Se concluye que en la población estudiada el carcinoma escamocelular bucal se diagnostica principalmente en mayores de edad y en estadios avanzados, esto disminuye las probabilidades de éxito de los tratamientos curativos y a su vez desmejora la calidad de vida de los pacientes; es necesario conocer el comportamiento clínico, las manifestaciones, las características de los estadios iniciales y los posibles factores de riesgo asociados, con el fin de realizar el diagnóstico temprano y el control precoz de esta neoplasia.

Palabras clave: cáncer, escamocelular, bucal.

ABSTRACT. Oral squamous cell carcinoma is a pathology that has a very low frequency in the Stomatology Service. The purpose of this article is to describe the clinical and epidemiological characteristics of the cases diagnosed in the HUSVP for the years of 1990 to 1996. Clinical records and files from the department of Pathology of the Hospital and of the School of Dentistry were analyzed. 228 cases were found, of them, the largest percentage corresponded to men of 60 years of age or older. The most affected site was the tongue (30%), followed by the floor of the mouth (20.7%) and the palate (17.7%). Smoking was reported by 67% of the patients, and alcohol consumption by 29.8%. A pre malignant lesion previous to the appearance of the cancer was detected in 56 cases, of these, leukoplakia was the most common. The most common stages of cancer detected were stage IV and III with 55.1% and 19.8% respectively; radio therapy in 46.1% of the cases and surgeries in the 39.6% of the cases were the most performed treatments. It is concluded that in the population studied, the oral squamous cell carcinoma is diagnosed mainly in older people and in advanced stages, this decreases the possibility of curative treatments and at the same time affects negatively the quality of life of patients; it is necessary to understand the clinical behavior, the manifestations, the characteristics of the initial stages and the possible associated risk factors in order to make an early diagnosis and control of this neoplastic disease.

Key words: cancer, squamous cell, oral.

* Artículo derivado de la investigación: "Prevalencia del carcinoma escamocelular bucal". Unidad de Estomatología y Cirugía Maxilofacial, HUSVP. Radicación Codi: 019-96. Financiada por recursos propios y del CODI.

** Odontólogo, Especialista en Estomatología, Cirugía Oral y Maxilofacial, Profesor Asociado, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: ealvarez@chami.udea.edu.co.

** Odontóloga, Especialista en Estomatología y Cirugía Oral, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: mbarbosa@hotmail.com.

**** Bióloga, Magíster en Epidemiología, miembro del Grupo de Investigación Infección y Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: gaviria@hotmail.com.

ÁLVAREZ M. EFRAÍN, MARITZA BARBOSA CH., ÁNGELA MARÍA GAVIRIA N. Comportamiento clínico del carcinoma escamocelular bucal en la Unidad de Cirugía Maxilofacial y Estomatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), Medellín, entre enero de 1990 y diciembre de 1996. Rev Fac Odont Univ Ant, 2005; 16(1 y 2): 26-32.

RECIBIDO: AGOSTO 17/2004 - ACEPTADO: NOVIEMBRE 23/2004

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de la cavidad oral son un importante problema de salud en el mundo, ya que representan el 4% de todos los tumores que afectan al hombre. Se reporta que anualmente aparecen alrededor de 263.000 nuevos casos y que de éstos las dos terceras partes se encuentran en los países en desarrollo.^{1,2} En Estados Unidos anualmente se diagnostican 30.000 personas con cáncer oral y alrededor de 8.000 mueren por esta causa, esto es 5,6 personas por cada 100.000.^{2,3} En Latinoamérica y los países del Caribe, debido a factores de riesgo como el tabaquismo, esta neoplasia tiene incidencia intermedia y variable incluso entre los mismos países de la región.⁴

En Colombia se presentan alrededor de 2.000 casos de cáncer oral nuevos por año, que en su mayoría son detectados en personas de edad avanzada lo que dificulta su manejo y complica la posibilidad de hacer el pronóstico para la atención de los pacientes.

Entre 1989 y 1997, según el Instituto Nacional de Cancerología, las principales causas de mortalidad en Colombia en orden descendente fueron: las enfermedades vasculares, la violencia y los tumores. El cáncer de boca ocupó el séptimo lugar entre todos los cánceres en humanos con el 3%; la relación hombre mujer es de 2:1 y la ubicación más frecuente es la lengua (26,8%). En Antioquia este tipo de cáncer ocupó el segundo lugar después del cáncer de piel.⁵

La neoplasia maligna que más frecuentemente se presenta en la mucosa bucal es el carcinoma escamocelular (90 a 95% de los casos), la mayoría de los cuales se diagnostica en pacientes mayores de sesenta años. En menor proporción se presentan los sarcomas, los tumores de glándulas salivares, los melanomas y los linfomas.⁶

Los estudios más recientes han demostrado que los cánceres de la mucosa bucal y de la faringe se han vuelto cada vez más comunes, por lo tanto conocer su comportamiento clínico en nuestro medio es de gran importancia con miras a diseñar estrategias para la prevención, la detección precoz y el manejo.⁷ El propósito de este estudio fue des-

cribir las características clínico-epidemiológicas del carcinoma escamocelular bucal diagnosticado en pacientes que consultaron en la Unidad de Estomatología y Cirugía Maxilofacial, del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), entre enero 1990 y diciembre de 1996.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo en el que se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer bucal del tipo carcinoma escamocelular que tenían el soporte histopatológico. En total se revisaron 228 historias clínicas.

Para la definición del número total de historias que debían ser evaluadas, se revisaron los registros de consulta de la Unidad de Estomatología, las carpetas histopatológicas y los registros de los archivos del laboratorio de patología del HUSVP y de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia, que tenían el diagnóstico de carcinoma escamocelular bucal. Posteriormente toda esta información se consignó en un formato diseñado para tal fin que contenía las variables de: edad, sexo, procedencia, hábitos relacionados con el cáncer oral (consumo de tabaco y alcohol), relación de las lesiones con el tipo de hábito de fumar y su forma de realizarlo (normal o invertido), localización de la lesión, lesión premaligna preexistente o no, diseminación ganglionar (nódulos en cuello) y estadio tumoral. Debido a que no en todas las historias la información estaba completa, los datos faltantes fueron registrados como "sin dato" y no causaban exclusión de la historia clínica.

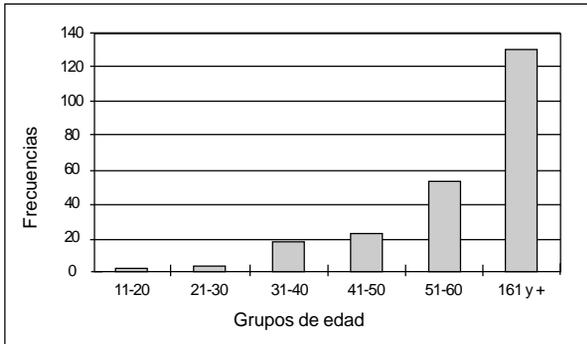
Toda la información recolectada se digitalizó en tablas del programa Excel y con base en ellas se calcularon las frecuencias de las variables de interés.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 1990 a diciembre de 1996 se diagnosticaron 228 casos de carcinoma escamocelular en la Unidad de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del HUSVP, para un promedio de 32,7 casos por año. El año en el que menos

casos se reportaron fue 1990 con 24 y en el que más casos se reportaron fue 1995 con 47 (tabla 1).

Figura 1
Carcinoma escamo celular bucal en el HUSVP, Medellín, 1990-1996. Número de pacientes con carcinoma según el grupo etario



En la distribución por sexo se encontró una ligera tendencia a presentarse más en hombres (57,9%) que en mujeres (42,1%). El grupo etario más afectado fue el de los mayores de sesenta años con el 57% de los casos registrados. (figura 1).

Tabla 1
Carcinoma escamocelular bucal en el HUSVP, Medellín, 1990-1996
Número de casos presentados por año

Años	Distribución	Porcentaje
1990	24	10,5
1991	29	12,7
1992	34	14,9
1993	24	10,5
1994	38	16,7
1995	47	20,6
1996	32	14,0
Total	228	100,0

Los bordes laterales de la lengua fueron el sitio más afectado (30%), seguido por el suelo de la boca (20,7%) y la suma de paladar blando y duro en el 17,7% de los casos. El sitio menos afectado fue el labio superior con apenas el 0,4% de los casos, lo que corresponde a un solo registro (tabla 2).

En los hombres las localizaciones más frecuentes del carcinoma escamocelular bucal, fueron la len-

gua, el suelo de boca, el reborde alveolar y la mucosa yugal; en las mujeres la localización más frecuente fue el paladar (tabla 3).

Tabla 2
Carcinoma escamocelular bucal en el HUSVP, Medellín, 1990-1996
Distribución por sitio de localización del carcinoma

Localización	Distribución	Porcentaje
Lengua	68	30,0
Suelo de boca	47	20,7
Paladar	40	17,7
Reborde alveolar superior	4	1,8
Reborde alveolar inferior	18	7,9
Mucosa yugal	13	5,7
Seno maxilar	12	5,3
Orofaringe	11	4,8
Labio superior	1	0,4
Labio inferior	9	4,0
Trigonorretromolar	2	0,9
Otro lugar	3	0,9
Total	228	100,0

Tabla 3
Carcinoma escamo celular bucal en el HUSVP, Medellín, 1990-1996
Relación entre la localización del carcinoma y el sexo de los pacientes

Localización	Femenino	Masculino	Total
Lengua	29	39	68
Suelo de boca	15	32	47
Paladar	22	18	40
Reborde alveolar superior	2	2	4
Reborde alveolar inferior	8	10	18
Mucosa yugal	4	9	13
Seno maxilar	5	7	12
Orofaringe	7	4	11
Labio superior	0	1	1
Labio inferior	2	7	9
Otro lugar	0	2	3
Trigonorretromolar	1	1	2
Total	96	132	228

En cuanto a la distribución geográfica, el departamento que con más casos aparece reportado es Antioquia con el 80%, seguido de Chocó con 9%, Córdoba y Sucre con 5 y 2% respectivamente, y el 4% de otras regiones. En la mayoría de los casos los pacientes vienen referidos por médicos (63%) y por odontólogos (28,6%).

De los 228 casos, en 154 se encontró el antecedente de tabaquismo, de ellos 122 (53% del total de casos) eran fumadores normales y 32 (14%) tenían el hábito de fumar de manera invertida.

Con respecto a la forma de fumar cigarrillo o tabaco y la localización del tumor, se encontraron las siguientes relaciones: de los 44 casos reportados en lengua, 40 fumaban de manera normal y 4 en forma invertida; de 37 casos en suelo de boca, 30 fumaban en forma normal y 7 en forma invertida y de los 31 casos en paladar (duro y blando), 16 fumaban en forma normal y 15 en forma invertida. El consumo de alcohol se encontró reportado en 68 casos (29,8%).

En 56 pacientes se reportó un diagnóstico de lesión premaligna existente, y la leucoplasia fue la más frecuente con 48 casos: 18 en lengua, 10 en suelo de boca y 9 en paladar; le siguen la eritroleucoplasia y la eritroplasia con 4 y 3 casos, respectivamente.

Aunque no hubo datos muy relevantes, se tuvo en cuenta si en las historias se registraban antecedentes de atención odontológica antes de la consulta en el HUSVP. Sólo 65 historias tenían el dato, de las cuales 30 reportaban que el paciente había recibido atención odontológica previa al diagnóstico de la neoplasia.

Los estadios tumorales que más se reportaban eran los más avanzados, el estadio IV (55,1%) y el III (19,8%) (tabla 4).

Los tratamientos que se realizaron con mayor frecuencia en estos pacientes fueron la radioterapia (46,1%) y la cirugía (39,6%). La quimioterapia sólo fue aplicada en un 3,5% (8 casos).

Según los datos reportados de diseminación a nódulos del cuello, 64 casos fueron clasificados como N0 (sin nódulos), 48 como N1 (con un nódulo) y 14 como N2 (con dos nódulos). De 102 pacientes no fue posible obtener esta información.

DISCUSIÓN

El carcinoma escamocelular es la variante histológica más frecuente de los tumores que afectan la cabeza y el cuello. Los resultados de este estudio son similares a los que se reportan en el ámbito mundial en cuanto al grupo etario más afectado, la localización del tumor y los hábitos relacionados. La relación entre el género femenino y el masculino en este estudio fue de 1,02 a 1, distribuciones, similares se encontraron en otros estudios.^{8, 9, 10}

El grupo etario más afectado fue el de mayores de sesenta años, resultado semejante al encontrado en otros estudios.¹¹

La lengua es el sitio más afectado con el 30% de casos, dato que coincide con la tendencia presentada en muchos trabajos de esta índole.^{2, 12, 13}

Se encontró que el hábito que con mayor frecuencia se encuentra reportado en los pacientes con

Tabla 4
Carcinoma escamo celular bucal en el HUSVP, Medellín, 1990-1996
Relación entre la localización del carcinoma y el estadio clínico del tumor

Localización	Estadio del tumor				Total
	I	II	III	IV	
Lengua	6	16	13	20	55
Suelo de boca	2	4	8	21	35
Paladar	0	3	4	21	28
Reborde alveolar superior	0	0	0	3	3
Reborde alveolar inferior	0	1	2	10	13
Mucosa yugal	1	2	2	4	9
Seno maxilar	0	0	1	5	6
Orofaringe	0	2	2	6	10
Labio superior	0	0	1	0	1
Labio inferior	2	2	0	0	4
Otro lugar	0	0	0	1	1
Trigonoretromolar	0	1	0	1	2
Total	11	31	33	92	167

carcinoma escamocelular bucal es el tabaquismo (66.6%). Este dato también se relaciona con muchos otros trabajos en el ámbito mundial,^{8, 14, 15, 16, 17, 18, 19} entre ellos el de Wynder y colaboradores que reportaron que el 29% de las personas con cáncer bucal eran fumadores y sólo 3% eran no fumadores.²⁰ Se ha encontrado una relación dosis-respuesta, ya demostrada, para el cigarrillo y la pipa²¹ que indica que el fumar intensamente (5 a 6 cigarrillos o pipas diariamente) aumenta por seis el riesgo de padecer cáncer bucal.²² Según estudios de Trieger²³ y Vincent²⁴, el 80% de las personas con cáncer de las vías aerodigestivas eran fumadores.

El tabaco es el factor local etiológico más importante en la instalación de las principales lesiones que pueden terminar en cáncer oral¹ ya que actúa como irritante gracias a que cuenta con un mecanismo triple: *químico* (alquitranes, fenoles), *físico* (calor) y *mecánico* (traumatismos). La acción irritante de carácter crónico posibilita la aparición, primero de lesiones que pueden generar cáncer como leucoplasia y eritroplasia, y posteriormente de un carcinoma de células escamosas.¹⁹

Los fumadores presentan índices muy altos de cáncer de suelo de boca (97%), de lengua (64%) y gingival (50%). El fumar se asocia con cáncer de suelo de boca 32 veces más que con cáncer gingival.²⁵

En Colombia, el Estudio Nacional de Salud realizado entre 1977 y 1980, reportó que el 38,7% de la población fumó alguna vez, de ello el 73,6% eran hombres y el 26,4% eran mujeres. Según el Estudio Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades Crónicas realizado en 1998,²⁶ la quinta causa de muerte de personas fumadoras es el cáncer bucal. Entre las tendencias actuales en el consumo de cigarrillo en Colombia, el porcentaje de adolescentes fumadores (de doce a diecisiete años) es del 18,6%, de los cuales el 10,7% fuma habitualmente, estos representan el 2% de la muestra total y consumen en promedio cuatro cigarrillos por día. En la costa Atlántica el 1% de la población fuma tabaco, y son mayores de cuarenta y cuatro años con nivel de educación inferior a la primaria. En los últimos estudios reportados en este mismo trabajo se encontró, que el consumo de cigarrillo,

pasó de 21,4% en 1993 a 28,9% en 1998; con relación a los hombres, en los mismos años, pasó de 26,8 a 29,3% y en las mujeres de 11,3 a 13,9%.

El hábito del tabaco fumado en forma invertida se ha reportado en varias islas del Caribe, Panamá, Colombia, Venezuela, Antillas Holandesas, Sardinia, Sri Lanka, Holanda, Filipinas,²⁷ Italia,²⁸ India (principalmente en el distrito de Srikakulam en Andhra Pradesh) y en aborígenes de Taiwán.²⁹

Quintero³⁰ reportó que en Colombia, y de acuerdo con algunos registros analizados en los hospitales de Sincelejo entre 1968 y 1981, de 122 casos de cáncer de boca, el 63% fumaban de manera invertida y en Montería, entre 1958 y 1981, de 207 casos, el 41,5% también lo hacían.

El segundo hábito relacionado con la patología de cáncer bucal, que se detectó en estos pacientes fue el consumo de alcohol en el 29,8% de los casos, igual a lo encontrado en otros estudios donde la relación entre consumir alcohol y el cáncer bucal es alta.^{24, 31, 32} En las mujeres holandesas se encontró, al comparar el riesgo de fumar y el de consumir alcohol, que hay mayor riesgo de cáncer con el segundo.¹⁶ Pinholt et al.,⁸ en Dinamarca, encontraron en 100 casos de cáncer escamocelular bucal que había alta relación (47%) con este tipo de hábito. En estudios previos en la Unidad Estomatológica del HUSVP, el 41% de los pacientes con cáncer bucal consumía alcohol.³³

Se reportaron lesiones premalignas concomitantes en 56 pacientes con cáncer, de las cuales 49 (87,5%) fueron leucoplasias y 18 estaban localizadas en la lengua. Las otras lesiones premalignas fueron clasificadas como eritroplasias (3 casos) y eritroleucoplasias (4 casos). Esto concuerda con lo enunciado en muchos artículos científicos, entre ellos seis estudios de la OMS³⁴ que demostraron que la transformación maligna de la leucoplasia en cáncer varió entre 1,4 y 6%.

Las personas mayores de setenta años con leucoplasia tienen mayor riesgo de presentar carcinoma escamocelular. Si la leucoplasia se encuentra en la lengua, el riesgo también es mayor en todas las edades. En pacientes con leucoplasias no

homogéneas (nodular, eritematosa, entre otras) se ha encontrado carcinoma bucal en 26 a 64% de ellos, y al demostrarse presencia de atipia el riesgo de carcinoma bucal varía entre 9 y 20%.³⁵

En un estudio que abarcó el análisis de 3.256 leucoplasias, el 20% de ellas presentó displasia leve.³⁶ En cambio, el 100% de las 65 eritroplasias encontradas en otro estudio³⁷ presentó atipia severa, carcinoma in situ o carcinoma invasor en un rango entre 51 y 78%.

Petti,³⁸ en un reciente estudio llevado a cabo para estimar la prevalencia de la leucoplasia en el ámbito mundial, encontró que ésta oscilaba entre 0,5 y 26,9 % de la población, y que la incidencia de cáncer variaba de 6,2 a 29,2% en 100.000 casos reportados. Sin embargo puede haber omisión de datos en algunos pacientes en los diferentes estudios tal y como lo vemos en el nuestro.

La incidencia de la leucoplasia es más o menos 13.84 veces más alta en los fumadores que introducen la llama del cigarrillo en su boca (forma invertida) que en los que fuman de manera normal. Estos pacientes generalmente exhiben algunos signos como la disminución en la secreción salival y muchas veces una gran y pesada superficie de depósito de alquitrán en el paladar y las superficies linguales y palatinas de los dientes.³⁹

Los resultados de este estudio reafirman la apreciación de que en nuestro medio el cáncer se detecta en estadios muy avanzados (III, IV), lo que disminuye la posibilidad de realizar tratamientos para la curación de la enfermedad y que además desmejora la calidad de vida de los pacientes. Esto a diferencia de la estadística mundial, sobre todo de países desarrollados, en los que los datos son completamente diferentes, pues ellos reportan que la mayoría de los tumores se detectan en estadios iniciales y los índices de supervivencia son más altos.⁸⁻¹²

RECOMENDACIONES

Con este trabajo se muestra la necesidad de implementar campañas de promoción y prevención en el ámbito nacional, las cuales actualmente no existen, en aras de tener mejor control en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. Además puede pro-

porcionar información importante para realizar el seguimiento y controles a los pacientes ya tratados, con miras a analizar las tasas de sobrevida de los diferentes tratamientos realizados.

Se recomienda mejorar las bases de datos y las hojas de registro que sobre esta patología se tienen, ya que de esa forma se podría tener conocimiento más profundo de la enfermedad en el medio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los departamentos de Estadística y de Patología del HUSVP, Facultad de Medicina y al Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Odontología, ambos de la Universidad de Antioquia.

CORRESPONDENCIA

Efraín Álvarez Martínez
Facultad de Odontología
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia
Dirección: Calle 34 A N.º 66 A-37
Teléfono: 235 69 24.
Dirección electrónica: ealvarez@chami.udea.edu.co

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ferlay J, Parkin D. M, Pisan P. Globocan 1 cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base N.º 3. Lyon IARC Press. 1998.
- 2 Bray F, Pisani O, Parkin D. M (eds.). Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon IARC Press (URL). Disponible en: <http://www.dep.iarce.fr/globocan/globocam.htm>. Accessed 9 abril 2003).
- 3 Greenlee R. T, Murray T, Bolden S, Wingo P. A. Cancer statistics 2001. C. A. Cancer J Clin, 2001; 51: 15-36.
- 4 Wunsch-Filho V, Camargo E. A. The burden of mouth cancer in Latin American and the Caribbean epidemiologic issues. Seminars in Oncol, 2001; pp. 158-168.
- 5 Rodríguez E, Ronderos M. El hábito de fumar en Colombia 1977-1980; Bogotá: Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional de Cancerología; Bogotá. 1988.
- 6 Llewellyn N. W, Johnson, K. A. A. S, Warnakulasuriya K. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people. Oral Oncol, 2001; 37: 401-418.

- 7 Neville B. W, Day T. Oral cancer and lesions precancerous. *C. A. Cancer J Clin*, 2002; 52: 195-215.
- 8 Pinholt E. M. Rindum, J. Pindborg, J.J. Oral cancer: a retrospective study of 100 danish cases. *British J Oral Maxillof. Surg*, 1997; 35 (2): 77-79.
- 9 Canto M. T, Devesa, S. Oral cavity an pharynx cancer incidence rates in United States. *Oral Oncol*, 2002; 38 (6): 610-617.
- 10 Onizawwa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T and Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2003; 39: 781-788.
- 11 Carvalho A, Ikeda M, Magrin J, Kowalski L. Trends of oral an oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol*, 2004; 40 (1): 71-76.
- 12 Llewellyn C. D, Johnson N. W, Warnakulasuriya K. Risk factors for squamous cell carcinoma of oral cavity in young people, a comprehensive literature review. *Oral Oncol*, 2001; 37: 401-418.
- 13 Zheng T, Holford T, Chen Y, et al. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol*, 1997; 33 (2): 82-85.
- 14 Zain R. B. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer, a brief overview. *Oral Oncol*, 2001; 37: 205-210.
- 15 Javanovic A, Engelbert A, Shuller J. M, Pieter J, Kostense, Gordon B. Snow an Isaac Van der Waal. Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol Med*, 1993; 22: 459-462.
- 16 Sanderson R. J, de Boer M. F, Damhuis R. A, Meeuwis C. A, Knegt P. P. The influence of alcohol and smoking on the incidence or oral and pharyngeal cancer in women. *Clin Otolaryngol*, 1997; 22: 444- 448.
- 17 Schepman K P, Bezemer P. D, Van der Meij E. H, Smeele Le, Van der Waal I. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis*, 2001; 7: 25-27.
- 18 Saito T, Sugiura C, Hirai A, Totsuka Y, Notani H I, Shindon M, Fokuda H. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int. J. Oral Maxillofac Surg*, 2001; 30: 49-53.
- 19 Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, et al. Chewing tobacco, alcohol and the risk of erythroplakia. *Ca Epid Bio & Prev*, 2000; 9: 639-645.
- 20 Wynder E. L, Bross I. J, Feldman R. M. A study of the etiological factors in caner of the mouth. *Cancer*, 1957; 10: 1300-1323.
- 21 Wynder E I, Stellman S. D. Comparative epidemiology of tobacco-related cancers. *Cancer Res*, 1977; 37: 4608-4622.
- 22 Graham S, Dayal H, Roher t, Swason M, Sultz H, Shedd D, Fischman S . Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J Nat Ca Inst*, 1977; 59: 1611-1618.
- 23 Trieger N, Ship I, Taylor G. W, Weisberg D. Cirrhosis and other predisposing factors in carcinoma of the tongue. *Cancer*, 1958; 11: 357-362.
- 24 Vincent, R. G, Marchetta F. The relationship of the use of tobacco an alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. *Amer J Surg*, 1963; 106:501- 505.
- 25 Barasch A, Morse D. E, Krutchkiff D. J, Eisenberg E. Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. *Cancer*, 1994; 73: 509-513.
- 26 República de Colombia. Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud Bucal – ENSAB III – II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. ENFREC II tomo II. Tabaquismo. Colombia. 1999.
- 27 Mercado, Ortiz G, Wilson D, Jiang Dj. Reverse smoking and palatal mucosal changes in filipino women. *Epidemiological Features. Aust Dent J*, 1996; 41 (5): 300-303.
- 28 Petti S, Pooled estimate of Word leukoplakia prevalence a systematic review. *Oral Oncol*, 2003; 39: 770-780.
- 29 Gupta P. C, Mehta, F. S, Daftary D. K, Pindborg J. J, Bhonsle R. B. Incidence rates or oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10 year follow up study of indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1980; 8: 287-333.
- 30 Quintero J. Registro de carcinoma escamocelular en los departamentos de Córdoba y Sucre. *Rev Odont Univ de Cartagena*, 1985; 3: 15-17.
- 31 Sanghvil D. Cancer epidemiology: the indian scene. Epidemiologic and intervention studies, screening. *J. Cancer Res Clin Oncol*, 1981; 99: 1-14.
- 32 Mashberg A, Boffeta O, Winkelman R, Tobacco smoking, alcohol drinking and cancer of the oral cavity and oropharynx among US veterans. *Cancer*, 1993; 72: 1363-1375.
- 33 Restrepo D, Correa C, Martínez C, Gómez G, Molina H. Frecuencia del consumo de bebidas alcohólicas entre los pacientes con cáncer bucal de la Unidad de Cirugía Maxilofacial y Estomatología del H.U.S.V.P., Medellín, entre enero de 1996 y junio de 2001. *Rev Fac Odont Univ Ant*, 2001; 13 (1): 58- 64.
- 34 Organización Mundial de la Salud. La mujer y el tabaco. España. 1993.
- 35 Silverman S. J, Grosky M, Grespan D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow up study of habits changed and second primary oral oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc*, 1983; 106: 33.
- 36 Waldron C. A, Shafer W. G. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer*, 1975; 36: 1386-1392.
- 37 Shafer W. G, Waldron C. A. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*, 1975; 36: 1021-1028.
- 38 Petti S. Pooled estimate of world leukoplakias prevalence a systematic review. *Oral Oncology*, 2003; 39: 770-780.
- 39 Mehta F. S, Jainawalla P. N, Daftary D. K, Gupta P. C, Pindborg J. J. Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: variability of clinical and histologic appearances of palatal changes. *Int Oral Surg*, 1977; 6: 75-83.