

Radioterapia em tumores de boca

Radiotherapy in tumors of mouth

Aurora Karla De Lacerda Vidal¹, Eliane Cristina Viana Revoredo²

¹Professora Adjunta Doutora do Departamento de Patologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco – ICB/ UPE, Departamento de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco - HCP

²Cirurgiã-dentista, Chefe do Departamento de Odontologia do Hospital de Câncer de Pernambuco - HCP

DESCRIPTORIOS:

Câncer de boca; Radioterapia.

RESUMO

O câncer de boca continua constituindo-se, pelos altos índices de mortalidade, em um problema nacional de saúde pública. O objetivo deste estudo foi o de verificar, através de revisão da literatura, as indicações, aplicações e repercussões da radioterapia em tumores de boca. Os resultados evidenciaram que, em alguns casos, a radioterapia pode ser tão eficaz quanto a cirurgia, desde que adequadamente indicada, realizada e respeitadas as particularidades do paciente, estadiamento e localização do tumor. As repercussões bucais devem ser minimizadas através de planejamento e cuidados pré-radioterapia. Conclui-se que é necessária a atuação prévia do cirurgião-dentista, a fim de minimizar as repercussões bucais da radioterapia, além de sua atuação, de modo a favorecer o diagnóstico precoce e diferencial das lesões de boca.

Keywords:

oral cancer, radiotherapy

Abstract

Oral cancer is still being the high rates of mortality in national public health problem. The aim of this study was to verify the information in the literature, applications and implications of radiotherapy in mouth's tumors. The results show that, in some cases, radiotherapy may be as effective as surgery, if properly displayed, performed and complied with the particular patient, stage and tumor location. The oral effects should be minimized through planning and pre-radiotherapy. It is necessary that the prior action of the dentist in order to minimize the effects of oral radiotherapy in addition to its performance in order to promote the early and differential diagnosis of mouth's lesions.

295

Endereço para correspondência:
Aurora Karla de Lacerda Vidal
Email: aurorakarla@gmail.com

INTRODUÇÃO

Considerando-se as doenças crônico-degenerativas, as neoplasias malignas destacam-se por sua crescente relevância como causa de incapacitação e morte no Brasil¹, sendo comum em ambos os sexos, apresentando o câncer bucal ainda alta variedade na distribuição, em diferentes partes do mundo².

Nas lesões operáveis, a despeito do avanço de novas técnicas de reconstrução imediata, as deformidades ainda são grandes, e os prognósticos dos casos são intermediários^{3,4}, trazendo repercussões negativas biopsicossociais e econômicas para o indivíduo^{5,6,7,8,9}. A despeito dos avanços no tratamento convencional por meio da cirurgia, radioterapia e quimioterapia isoladas ou em combinação, o prognóstico não melhorou nos últimos 40 anos³. E o tempo médio de sobrevivência de cinco anos foi reduzido para 50%, fato que configura o diagnóstico tardio e a necessidade de ações educativas e preventivas, uma

vez que o câncer de boca pode ser curado, se tratado precocemente¹. "... pois saber que se está com câncer ainda significa morrer para a maioria das pessoas... que, portadoras da doença, apresentam grande sofrimento físico, psíquico e emocional..."⁹.

Deste modo, é preciso investir em ações preventivas/educativas com vistas à prevenção e realização de diagnóstico diferencial e precoce do câncer de boca e lesões potencialmente malignas. Objetivou-se, neste estudo, verificar as indicações, aplicações e repercussões da radioterapia em tumores de boca.

Foi realizado estudo de revisão de literatura em que se buscou artigos disponíveis nos sistemas de bases de dados: Medlars on Line Literatura Internacional (Medline), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), presentes no site da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) acerca da radioterapia em

tumores de boca.

Os critérios para a escolha dos artigos foram baseados em normas estabelecidas de leitura crítica, as quais avaliam, em síntese, a adequação do desenho de estudo, a forma de condução da pesquisa, sua análise e representação. Foram analisados 30 estudos de incidência, 08 relatos de caso, 04 ensaios clínicos controlados, 04 estudos de coorte, 01 estudo de caso-controle, 01 guia de prática clínica e 01 estudo de prevalência.

REVISÃO DA LITERATURA

CARACTERÍSTICAS/PECULIARIDADES DO TRATAMENTO

Para carcinomas espinocelulares (tipo histológico mais frequente, responsável por 90% dos óbitos por câncer de boca) do estágio clínico I, as taxas de sobrevivência em 5 anos obtidas com tratamento cirúrgico ou com radioterapia são semelhantes¹². Assim, nesses casos, a escolha do método de tratamento depende das expectativas do paciente e dos resultados funcionais que podem ser alcançados.

A radioterapia, apesar de oferecer o mesmo resultado oncológico, associa-se a complicações importantes a longo prazo, como a xerostomia, cáries de irradiação, osteoradionecrose¹³. Assim, prefere-se a cirurgia nestes casos.

Para tumores do estágio II, opta-se pela cirurgia, enquanto, para os tumores mais avançados (estádios III e IV) ressecáveis, associa-se a cirurgia à radioterapia^{14,15,16}. Também em casos avançados, pode-se associar a radioterapia convencional e quimioterapia sistêmica, pois células resistentes à radioterapia podem tornar-se sensíveis na presença de quimioterápicos, particularmente a cisplatina e o paclitaxel¹⁶.

A radioterapia pós-operatória é indicada para os casos com margens cirúrgicas exíguas ou comprometidas, linfonodos histologicamente positivos, embolização vascular neoplásica, infiltração perineural^{15,16}.

O tratamento convencional por radioterapia consiste em 5 frações semanais de 180 a 200 cGy, durante 6 a 7 semanas, (dose total de 6000 a 7000 cGy), incluindo o tumor primário com margem de segurança e os campos cervicais (bilateralmente) nos casos de alto risco de metastatização. Considerando-se que a dose necessária para o controle da maioria dos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço aproxima-se da dose tolerada pelos tecidos normais, fontes radioativas podem ser inseridas para prover irradiação em doses elevadas no tumor primário e nas margens, com menor dose nos tecidos adjacentes (braquiterapia). Esta modalidade de tratamento é melhor indicada para pacientes portadores de lesões bem delimitadas e acessíveis ou doença residual mínima após ressecção¹⁷.

TIPO DE APLICAÇÃO

A radioterapia (RXT) é um método capaz de destruir células tumorais, empregando feixe de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, por um determinado tempo, a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células normais circunvizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada¹⁸.

As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares e carregam energia. Ao interagirem com os tecidos, dão origem a elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos, como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. A morte celular pode ocorrer, então, por vários mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução.

De acordo com a localização do tumor, a radioterapia é feita de duas formas:

1. Radioterapia Externa ou Teleradioterapia

As radiações são feitas através de aparelhos que ficam afastados do paciente. A bomba de Cobalto é um recipiente contendo uma fonte de Cobalto, com um dispositivo que abre uma pequena janela e deixa o feixe de radiação sair de forma controlada, permitindo o tratamento do tumor e, ao mesmo tempo, preservando os tecidos normais a sua volta. Neste caso, o tempo de tratamento e todos os outros parâmetros físicos envolvidos são cuidadosamente controlados e verificados através de um programa de controle de qualidade permanente. Acelerador linear funciona de maneira muito semelhante a um aparelho de raios-x, ou seja, a radiação somente é produzida quando o aparelho é ligado a uma fonte de energia elétrica. O mecanismo de formação da radiação é um pouco mais complicado, mas, no final, o seu efeito é o mesmo: um feixe de radiação controlado incide sobre o alvo a ser tratado¹⁸.

2. Radioterapia de Contato ou Braquiterapia

É uma técnica de tratamento em que uma pequena fonte radiativa é colocada em contato com o tumor para um tratamento mais localizado. Geralmente é um procedimento cirúrgico e deve ser feito em sala de cirurgia com anestesia. Atualmente usam-se equipamentos ultramodernos e robotizados, que liberam Alta Taxa de Dose (HDR - High Dose Rate), evitando que o paciente fique internado no hospital¹⁸. Também podem ser confeccionadas próteses que funcionarão como guias para aplicação no local.

A radioterapia com ortovoltagem (prescrita no D-máx) ou elétrons (prescrita na isodose de 90%) de baixa energia pode ser uma alternativa, especialmente quando há envolvimento da comissura em lesões estágio I. As doses recomendadas são de 55 a 60Gy em cinco a seis semanas, ou 60 Gy em seis dias de braquiterapia (CDR), prescrita na isodose que envolve a lesão. Os campos de irradiação para lesões estágio I e II NO englobam a lesão primária com margens de 2cm; o pescoço não é irradiado efetivamente¹⁷.

Para lesões maiores, estádios II e III, envolvendo mais da metade do lábio ou além do sulco gengivolabial, que dificulta a proteção da mandíbula, podem-se usar fótons ou elétrons, com doses de 40-50 Gy, associadas a um boost com braquiterapia por implante intersticial, com dose de 20-30 Gy. A cirurgia, nessas situações, envolve rotação de retalho e comprometimento do resultado estético. Para estágio II NO, recomenda-se a inclusão dos gânglios submentonianos, submandibulares e subdigastrico no campo até dose de 50GY em cinco semanas, que será realizado o boost (T + 1-2cm de margem) com RT externa (RXT=100-200Kv ou elétrons=6-9MeV com bolus de 1-1,5cm) ou braquiterapia¹⁷.

Para tumores avançados (estádio IV NO, ou qTN+) com envolvimento linfonodal, podem-se usar fótons com inclusão de toda a drenagem cervical no campo de irradiação, com dose de 50Gy e um reforço adicional de 10-20GY sobre N+ e de 15-25Gy sobre o tumor residual com braquiterapia ou elétrons. Se a lesão primária estiver controlada e houver linfonodo residual, considerar uma dissecação cervical¹⁷.

Radioterapia pós-operatória é recomendada para pacientes com margem positiva, lesões muito avançadas (invasão perineural, óssea) ou para pacientes com múltiplos linfonodos comprometidos e/ou rotura capsular¹⁷.

CUIDADOS COM O PACIENTE DURANTE OS PROCEDIMENTOS

Como qualquer outro tipo de tratamento, a radioterapia também provoca algumas sequelas que podem ser tratadas ou minimizadas através de planejamento e cuidados pré-radioterapia.

São necessários cuidados bucais e gerais pré, trans e pós-tratamento cirúrgico, radioterápico e/ou quimioterápico. Durante a realização das sessões de radioterapia, direciona-se a irradiação para a área tumoral, com proteção de áreas vizinhas.

Devem ser realizados tratamentos bucais preventivos/interventivos, preferencialmente antes do tratamento radioterápico, visando minimizar intercorrências posteriores, como cárie de radiação, osteorradionecrose, além de xerostomia e mucosites.

Assim, restaurações e exodontias devem ser feitas previamente à radioterapia. Durante o tratamento, é fundamental que o paciente mantenha rigoroso cuidado dentário, incluindo a aplicação de flúor¹⁶.

A braquiterapia em altas taxas de dose ("high dose") é um método de tratamento que apresenta as vantagens de rapidez na aplicação e não necessidade de internação hospitalar¹⁸.

DISCUSSÃO

O câncer bucal ainda representa um desafio terapêutico. Nos estágios iniciais da doença, cirurgia ou uso de radiação conseguem muitas vezes excelente controle local. Indivíduos que apresentam fatores de risco para recorrência após a cirurgia devem ser submetidos à radioterapia adjuvante ou quimioradioterapia. Na doença localmente avançada, as taxas de recorrência e de mortes causadas pela progressão da doença continuam altas. Estudos têm demonstrado um benefício na adição de quimioterapia à radiação na configuração definitiva ou pós-operatório.

A radioterapia isolada ou associada à cirurgia é um método terapêutico aplicável ao tratamento do câncer de boca. Especialmente para tratamento de lesões iniciais, apresentando bons resultados e sua indicação, vai depender da localização do tumor e das alterações funcionais provocadas pelo tratamento (cura em 80% dos casos)¹⁸.

Nas demais lesões, se operáveis, a cirurgia está indicada, independentemente da radioterapia. A quimioterapia associada à radioterapia é empregada nos casos mais avançados, quando a cirurgia não é possível. O prognóstico, nestes casos, é extremamente grave.

O tipo de tratamento recomendado varia, dependendo da origem do câncer e de sua fase de desenvolvimento. A radioterapia usa raios de alta energia para destruir as células do câncer e é o tratamento primário para alguns tumores pequenos. Também pode ser usada depois da cirurgia para ter certeza de que todas as células do câncer foram destruídas. Também pode ser usada para aliviar os sintomas, como a dor, a hemorragia e a dificuldade de engolir, até mesmo quando não pode curar o câncer. Isso é chamado cuidado paliativo¹⁸.

Estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários de 57 pacientes com idade igual ou maior que 80 anos, tratados por carcinoma espinocelular de boca no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil, (INCA/MS), entre janeiro de 1995 e dezembro de 1998, concluiu que o menor tamanho do tumor, doenças com estágio mais precoce e tratamento com cirurgia ou radioterapia tiveram menor relação com a incidência de óbito. O tratamento cirúrgico, isolado ou associado à radioterapia, apresentou melhores resultados nos estágios iniciais da doença, sendo o diagnóstico precoce no doente idoso de fundamental importância para o prognóstico. Em estágios avançados, não foram observadas diferenças nas curvas de sobrevida, de acordo com o tipo de tratamento instituído¹⁹.

Entretanto, apesar dos benefícios da radioterapia no tratamento de tumores malignos, há de se prevenir e minimizar os efeitos colaterais. Como, por exemplo, na boca e estudo retrospectivo realizado no Orçamento/FOP/UNICAMP, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2004, observou-se que o grupo de pacientes avaliados antes da radioterapia apresentou menores necessidades de restaurações, endodontias e exodontias que os pacientes não avaliados e os autores²⁰ concluíram que a valiação das condições bucais previamente à radioterapia é essencial para diminuir as necessidades de tratamento odontológico, enfatizando a importância da participação do cirurgião-dentista na

equipe multidisciplinar que trata pacientes com câncer²⁰.

É consenso entre os autores^{20,21,22,23} que o aumento da intensidade da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer tem elevado a incidência de efeitos colaterais, em especial da mucosite bucal, cuja incidência e severidade são influenciadas por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento a que ele é submetido.

A mucosite é consequência de dois mecanismos maiores: toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patofisiologia é composta por quatro fases interdependentes: fase inflamatória/vascular, fase epitelial, fase ulcerativa/bacteriológica e fase de reparação. É considerada fonte potencial de infecções com risco de morte, sendo a principal causa de interrupção de tratamentos antineoplásicos²¹. Assim, destaca-se pesquisa realizada em ratos que demonstrou a amifostina como possível protetor da mucosa bucal, evitando a mucosite resultante da radiação fracionada ou hiperfracionada, e os autores²² concluíram que a proteção foi dose e horário dependentes. Há de se considerar, também, a prevalência e virulência da *Candida albicans*, isolada da cavidade bucal no decorso de tratamento por radiações ionizantes de pacientes acometidos por tumores de cabeça e pescoço (PTCP), como evidencia pesquisa de caso-controle, apontando o tratamento radioterápico como importante fator de desenvolvimento de candidíase em boca, incluindo candidíase por espécies não *albicans*, em pacientes portadores de tumor de cabeça e pescoço. A radioterapia pode, ainda, facilitar o desenvolvimento de cepas mais virulentas de *C. albicans*²⁴.

Considerando-se a utilização da radioterapia externa e braquiterapia em carcinoma nasofaríngeo, estudo revelou que se pode melhorar a taxa de controle local e sobrevida, mas a taxa de ocorrência de danos causados pela radiação na parte inferior do nervo craniano é maior nos pacientes com acometimento do espaço parafaríngeo do que em outros pacientes²⁵.

Considerando-se os resultados terapêuticos da radioterapia hiperfracionada pré-operatória combinada com a cirurgia radical no tratamento primário de tumores avançados de cabeça e pescoço, em amostra de 21/96 pacientes (22%) estágio II, 17/96 (18%) estágio III e 58/96 pacientes (60%), doença do estágio IV revelou que a combinação terapêutica pode ter sucesso significativo no tratamento do carcinoma epidermoide, e a quantidade de efeitos adversos graves não foi aumentada²⁵. Esses resultados são corroborados, quando se constata a aplicação da radioterapia hiperfracionada com resultados superiores, quando comparado com a radioterapia diária convencional²⁶.

Ainda a adição de quimioterapia à radioterapia hiperfracionada ou concomitante também parece melhorar os resultados à custa do aumento da toxicidade^{26,27}.

A radioterapia é um tratamento benéfico e bem tolerado em pacientes idosos com câncer de cabeça e pescoço²⁸. Além das tradicionais modalidades terapêuticas, no vos agentes direcionados para serem promissores para melhorar os resultados e, eventualmente, permitir o uso de doses reduzidas de quimioterapia ou radioterapia, diminuindo, assim, a toxicidade do tratamento. Overall²⁷, o tratamento do câncer da cavidade bucal está evoluindo, e uma abordagem multidisciplinar ao paciente e que tem o câncer de cavidade bucal é importante para garantir a maior qualidade do atendimento ao paciente.

CONCLUSÃO

Através deste estudo, foi possível concluir que a radioterapia pode apresentar excelentes resultados terapêuticos, observando-se a correta indicação, peculiaridades do indivíduo, resultados funcionais, estadiamento e localização do tumor. Entretanto, associa-se ao desenvolvimento de complicações como mucosites, xerostomia, cáries de irradiação, osteorradionecrose,

sendo necessário, portanto, o conhecimento e atuação competente do cirurgião-dentista, previamente às sessões de radioterapia, a fim de minimizar as repercussões e desconfortos bucais bem como acompanhamento e assistência pós-tratamento radioterápico, com assunção de responsabilidade ético-profissional, compondo a equipe multidisciplinar, devendo, também, atuar de modo a favorecer o diagnóstico precoce e diferencial das lesões de boca, visando reduzir as sequelas e mortalidade em decorrência do diagnóstico tardio do câncer de boca.

REFERÊNCIAS

1. Kligerman, J. Editorial. Revista Brasileira de Cancerologia v. 47 n. 2. abr/maí/ jun – 2001.
2. Mao, E.J.; Schwartz, S. M.; Daling, J. R.; Oda, D.; Tickman, L.; Beckman, A. M. Human Papilloma Viruses and p-53 Mutations in Normal, Pré-malignant and Malignant Oral Epithelia. *Int. J. Cancer.* v. 69 n.2, p.152-158. 1996.
3. Shah, J. P. *Head and Neck Surgery*. CD-Rom Copyright © 1997 Times Mirror International Publishers Limited. Mosby, 1997.
4. Brasil. Ministério da Saúde. INCa/ MS Câncer de Boca http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=324#topo (acessado em 02 de outubro de 2009).
5. Costa Neto, S. B. Os Serviços de Psico-oncologia da Associação de Combate ao Câncer em Goiás. In: CARVALHO, M. M. M. J., organizador. *A psic o-oncologia no Brasil: r esgatando o viver*. São Paulo: Sumus Editorial, 1998. p. 85-130.
6. Ximenes, C. R. C. Disfagia em pacientes submetidos a glossectomias parciais e totais. Monografia – Curso de Especialização em Fonoaudiologia Clínica – CEFAC – Motricidade Oral. Recife/ PE. 1999.
7. Costa Neto, S. B.; Araújo, T. C. C. F.; Curado, M. O. P. Avaliação da Qualidade de Vida de Pessoas Portadoras de Câncer de Cabeça e Pescoço. *Acta Oncológica Brasileira – On line – Art. 15*, 2000.
8. Melo, M.C.B.; Lorenzato, F. R. B.; Cabral Filho, J. E.; Melo, Z. M. Família elemento propiciador do processo de adoecer de câncer de boca na mulher? *Odont. Clín. Cient.* v. 2 n. 3, p. 189-192. Set/ dez. 2003.
9. Monteiro, M. M. A. B. A psicologia no atendimento terapêutico de pacientes do Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Pernambuco. *Odont. Clín. Cient.* v. 2 n. 1, p. 57-58. Jan/abr. 2003.
10. Stell, P. M.; Wood, G. D. e Scott, M. H. Early oral cancer: treatment by biopsy excision. *British Journal of Oral Surgery.* v. 20, p. 234-236. 1982.
11. Scully, C.; Porter, S. ABC of oral health. *Oral caner. BMJ.* v. 321, p. 97-100. 2000.
12. Reid BC, Winn DM, Morse DE, et al. Head and neck in situ carcinoma: incidence, trends and survival. *Oral Oncol.* 2000; 36:414-20.
13. Kowalski LP, Dib LL, Ikeda MK, et al. Prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer bucal. In: *Colletanea Symposium*. São Paulo: Frontis Editorial, 1999. p. 568
14. Umeda M, Yokoo S, Take Y, et al. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck* 1992; 14:263-72.
15. Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, et al. Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx (a 3-year follow-up). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23:140-8.
16. Wray A, McGuire WF. Smokeless tobacco usage associated with oral carcinoma. Incidence, treatment, outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:929-33.
17. Salvajoli, J.V.; Souhami, L.; Faria, S.L. Radioterapia em Oncologia

– Tumores de Cabeça e Pescoço – Parte A- Cavidade Oral. MEDSI, 1999; 335-368.

18. Rapoport A, Kowalski LP, Herter NT, Brandão L G, Walder F. Rastreamento, Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Boca. Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, 2001. http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/023.pdf. (acessado em 02 de outubro de 2009).
19. Farias, Terence Pires; Manfro, Gabriel; Dias, Fernando Luiz; Costa, André Leonardo de Castro; Fernandes, Klecius Leite; Zdanowski, Rafael. Tratamento do câncer de boca no paciente idoso acima de 80 anos/ Mouth cancer treatment in senior patients above 80 years old. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*;36(2), abr.-jun. 2007.
20. Rosales, ACMN; Esteves, SCB; Jorge, J; Almeida, OP; Lopes, MA. Dental needs in Brazilian patients subjected to head and neck radiotherapy. *Braz. Dent. J.* [online]. 2009, v. 20, n. 1, pp. 74-77. ISSN 0103-6440. doi: 10.1590/S0103-64402009000100013.
21. Volpato, LER; Silva, TC; Oliveira, TM; Oliveira, TM; Sakai, VT; Machado, MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [online]. 2007, v. 07.3, n.4, pp. 562-568. ISSN 0034-7299. doi: 10.1590/S0034-72992007000400017.
22. Cassatt DR; Fazenbaker CA; Bachy CM; Kifle G; McCarthy MP. Amifostine (ETHYOL) protects rats from mucositis resulting from fractionated or hyperfractionated radiation exposure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 61(3): 901-7, 2005 Mar 1.
23. Balermipas P; Hambek M; Seitz O; Rodel C; Weiss C. Combined cetuximab and reirradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol*; 185(12): 775-81, 2009 Dec.
24. Dambrosio, D; Svidzinski, T. I. E; Svidzinski, A. E; Dalalio, M. M. O; Moliterno, R. A. Radiotherapy effect on frequency of *Candida* spp. and on virulence of *C. albicans* isolated from the oral cavity of head and neck cancer patients. *Rev. ciênc. farm. básica apl*; 30(2)2009.
25. Lin SJ; Pan JJ; Wu JX; Han L; Pan CZ. Long-term efficacy of external radiotherapy plus intracavitary hyperfractionated brachytherapy on nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng*; 26(2): 208-11, 2007 Feb.
26. Lindholm P; Valavaara R; Aitasalo K; Kulmala J; Laine J; Elomaa L; Sillanmaki L; Minn H; Grenman R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. *Radiother Oncol*; 78(2): 146-51, 2006 Feb.
27. Ballonoff A; Chen C; Raben D. Current radiation therapy management issues in oral cavity cancer. *Otolaryngol Clin North Am*; 39(2): 365-80, 2006 Apr.
28. Schofield CP; Sykes AJ; Slevin NJ; Rashid NZ. Radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*; 69(1): 37-42, 2003 Oct.

Recebido para publicação: 29/12/09
Aceito para publicação: 13/04/10