



ARTIGO ORIGINAL

Peritumoral infiltrate in the prognosis of epidermoid carcinoma of the oral cavity^{☆,☆☆}

Vivian Regina Affonso^{a,b}, José Raphael de Moura Campos Montoro^a,
Luiz Carlos Conti de Freitas^b, Fabiano Pinto Saggiaro^{c,d}, Luiz de Souza^e,
Rui Celso Martins Mamede^{b,*}

^a Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP, Brasil

^b Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Serviço de Patologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^e Departamento de Puericultura e Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 13 de junho de 2014; aceito em 21 de setembro de 2014

KEYWORDS

Squamous cell carcinoma;
Mouth neoplasms;
Survival;
Prognosis

Abstract

Introduction: Patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity present deficits in their cellular immunity that contribute to neoplastic growth. Thus, the inflammatory activity, such as the immunological response to the tumor, can be used as a prognostic factor.

Objectives: To evaluate the correlation between peritumoral inflammation and clinical characteristics of the patients, survival, and the disease-free interval.

Methods: The study sample consisted of a retrospective hospital-based cohort of patients undergoing surgery for resection of oral cavity tumor. The inflammatory infiltrate on the slides was evaluated semi-quantitatively, and was divided into minor and major inflammatory process.

Results: This study included 57 tumor samples, with infiltration of lymphocytes, plasma cells, and histiocytes. The log-rank test showed no significance for the survival curves and recurrence of the “minor inflammatory” and “major inflammatory” processes, with $p = 0.14$ and $p = 0.24$, respectively. A direct association between age and inflammation ($p = 0.04$) was observed, as well as an indirect association between the degree of tumor differentiation and inflammation ($p = 0.01$).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.09.010>

* Como citar este artigo: Affonso VR, Montoro JRCM, de Freitas LCC, Saggiaro FP, de Souza L, Mamede RCM. Peritumoral infiltrate in the prognosis of epidermoid carcinoma of the oral cavity. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:416-21.

** Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, (FMRB-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: rcmmamede@fmrp.usp.br (R.C.M. Mamede).

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma de células escamosas;
Neoplasias bucais;
Sobrevida;
Prognóstico

Conclusion: Although associated with histological differentiation, the peritumoral inflammatory process cannot be considered a prognostic factor in squamous cell carcinoma of the oral cavity, as it is not related to survival and disease-free interval.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Infiltrado peritumoral no prognóstico do carcinoma epidermoide de cavidade oral**Resumo**

Introdução: Pacientes com carcinoma epidermoide de cavidade oral mostram déficits em sua imunidade celular, que contribuem para o crescimento neoplásico. Assim, a atividade inflamatória, como resposta imunológica ao tumor, pode servir como fator prognóstico.

Objetivos: Avaliar a correlação entre o processo inflamatório peritumoral com as características clínicas dos pacientes, com a sobrevida e com o tempo livre de doença.

Método: A amostra deste estudo foi composta por uma coorte retrospectiva de base hospitalar com pacientes submetidos à cirurgia para remoção de carcinoma epidermoide de cavidade oral. O infiltrado inflamatório presente nas lâminas foi avaliado semi quantitativamente, sendo dividido em processo inflamatório: menor e maior.

Resultados: Analisaram-se 57 amostras tumorais, com infiltrado de linfócitos, plasmócitos e histiócitos. O teste *log-rank* não mostrou significância para as curvas de sobrevida e de recidiva dos processos “inflamatório menor” e “inflamatório maior”, $p = 0,14$ e $p = 0,24$, respectivamente. Observou-se associação direta da idade com o processo inflamatório ($p = 0,04$), e relação indireta entre o grau de diferenciação tumoral e o processo inflamatório ($p = 0,01$).

Conclusão: O processo inflamatório peritumoral, embora relacionado com a diferenciação histológica, não pode ser considerado fator prognóstico de carcinoma epidermoide de cavidade oral, pois não se relaciona com sobrevida e tempo livre da doença.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Apesar dos avanços no tratamento nos últimos 20 anos, o carcinoma espinocelular de cavidade oral (CECCO) continua com taxas de sobrevida em cinco anos de 45%-50%,¹⁻³ devido, principalmente, à heterogeneidade de comportamento.⁴ Este fato tem gerado inúmeros estudos procurando detectar características biológicas e moleculares que possam indicar o prognóstico e o tratamento desses tumores, porém, a maioria deles ainda sem impacto na rotina clínica, a não ser o estadiamento histopatológico da peça cirúrgica.⁵ Atualmente, sabe-se, também, que a presença de metástase cervical e o comprometimento das margens cirúrgicas são outros fatores prognósticos para o CECCO.^{6,7}

Imunidade inata é a primeira reação do hospedeiro a um agente agressor. A imunidade adaptativa é mais tardia e deixa memória imunológica com a participação de linfócitos B (imunidade humoral) e linfócito T citotóxico (imunidade celular). De acordo com Abbas et al. (2013),⁸ o principal mecanismo de defesa antitumoral é a morte das células neoplásicas pelos linfócitos T CD8+ ou linfócitos T citotóxicos. No entanto, indivíduos com CECCO mostram déficits em sua imunidade celular, incluindo alterações na quimiotaxia dos monócitos e defeitos na interação entre os monócitos apresentadores de antígenos e os linfócitos. Estes defeitos contribuem para o crescimento neoplásico. Segundo Whiteside (2002),⁹ os mesmos mecanismos utilizados para escape imunológico pelas neoplasias humanas podem explicar as discrepâncias entre falhas e sucessos na imunoterapia.

A atividade inflamatória, como resposta imunológica ao tumor, poderia servir como fator prognóstico, pois quanto menor o infiltrado inflamatório, maior o risco de disseminação regional ou a distância.¹⁰⁻¹² No entanto, Vieira et al. (2008)⁷ observaram correlação entre o maior grau de malignidade e a maior intensidade inflamatória, sugerindo relação positiva entre a intensidade da resposta inflamatória e o grau de diferenciação do tumor, sem necessariamente haver influência no prognóstico dos pacientes.

Dessa forma, este estudo teve o objetivo de avaliar a correlação entre o processo inflamatório peritumoral e as características clínicas de pacientes portadores de carcinoma epidermoide de cavidade oral, bem como a sobrevida e o tempo livre de doença.

Método

A amostra do presente estudo foi composta por uma coorte retrospectiva de base hospitalar de pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas no período de março/2003 a junho/2010, para remoção de carcinoma epidermoide de cavidade oral de cujo material cirúrgico fazia parte. Os dados referentes às variáveis independentes que poderiam estar relacionadas à sobrevida dos pacientes oncológicos, tais como variáveis sociodemográficas (sexo, idade, tabagismo, etilismo), variáveis clínicas (subsítio primário), estadiamento clínico (TNM, estadio clínico) e estadiamento histológico (diferenciação, invasão angiolinfática e invasão perineural), foram obtidos pela revisão dos prontuários.

Foram excluídos os pacientes que não tiveram armazenadas amostras de tecido tumoral, ou que tiveram margens cirúrgicas comprometidas pelo tumor à análise histopatológica dos espécimes cirúrgicos, pacientes que perderam seguimento clínico pós-cirúrgico ou que foram a óbito por causas não relacionadas à doença. Todos os indivíduos estudados, na ocasião da cirurgia, assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme aprovação pelo Comitê de Ética (CEP nº 9371/2003).

Análise histológica

O estudo histopatológico dos casos foi realizado no Departamento de Patologia, após os blocos de parafina serem retirados do Banco de Amostras da Cirurgia de Cabeça e Pescoço (CEP nº 9371/2003). Esses blocos foram processados para que fossem obtidos cortes de quatro micrômetros e corados com hematoxilina e eosina de rotina (HE) para análise histológica.

O infiltrado inflamatório peritumoral foi caracterizado pelo afluxo de células mononucleares do processo inflamatório crônico (linfócitos, plasmócitos e histiócitos) para o tecido conjuntivo que permeia as células neoplásicas invasoras que transgrediram a membrana basal do epitélio escamoso da mucosa oral. Tal infiltrado foi avaliado em cortes histológicos das neoplasias com 4 micra de espessura e corados com HE por dois examinadores experientes, utilizando-se do método semiquantitativo em microscópio óptico com lente objetiva, para aumento de 40×. O infiltrado inflamatório foi quantificado como:

- Grau 0: quando ausente ou constituído por raras células inflamatórias mononucleadas (linfócitos, plasmócitos e/ou histiócitos) na interface do tumor invasivo e o córion;
- Grau 1 (discreto): quando menos de 50% da interface entre tumor invasivo e córion foi infiltrada pelas células inflamatórias mononucleares;
- Grau 2 (moderado): quando o infiltrado inflamatório foi $\geq 50\%$ e $\leq 75\%$ na interface tumor-córon;
- Grau 3 (intenso): quando a resposta inflamatória foi presente em mais de 75% da interface de invasão tumoral no córion.

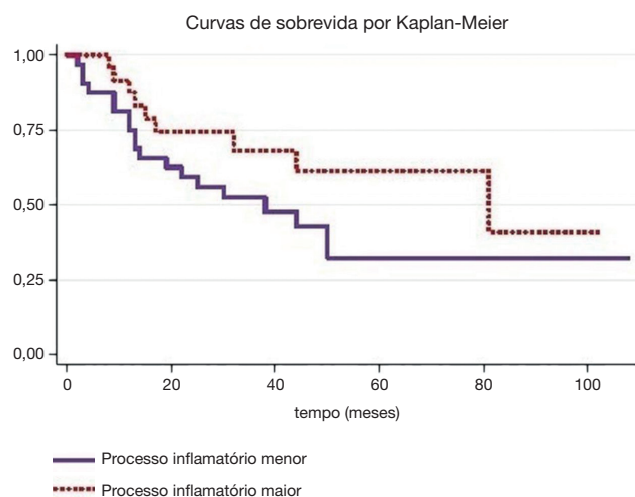


Figura 1 Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida por processo inflamatório.

Análise estatística

Para a análise estatística, agruparam-se os pacientes com processo inflamatório, classificados com grau zero e um (0 e 1) como “processo inflamatório menor”, e com graus 2 e 3 como “processo inflamatório maior”. Duas variáveis respostas foram consideradas separadamente: óbito e recidiva. Para cada uma, foi verificada a sua relação com o processo inflamatório (variável explanatória).

As curvas de sobrevivência relativas a cada variável foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, as quais foram comparadas pelo teste *log-rank*. A regressão de Cox (modelo de riscos proporcionais) foi utilizada para avaliar o efeito do processo inflamatório na resposta (óbito ou recidiva), considerando o ajustamento para cada uma das demais variáveis.¹³

A relação do processo inflamatório com as demais variáveis sociodemográficas, de aspectos clínicos, estadiamento clínico e histológico foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

Resultados

Foram analisadas 57 amostras tumorais, nas quais o infiltrado inflamatório peritumoral era constituído por linfócitos, plasmócitos e/ou histiócitos.

De acordo com a figura 1, observou-se que a probabilidade de sobrevida em mais de 12 meses foi de 0,75 (95% IC 0,56-0,87) para indivíduos com o “processo inflamatório menor” (Grau 0 e 1) e de 0,88 (95% IC 0,66-0,96) para indivíduos com “processo inflamatório maior” (grau 2 e 3). O teste *log-rank* utilizado para comparar as curvas de sobrevida de ambos os processos não apresentou significância ($p = 0,14$).

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para verificar diferenças entre os processos inflamatórios quando ajustados para variáveis que foram significantes no teste *log-rank*. Quando ajustado para tabagismo, observou-se diferença entre os processos inflamatórios ($p = 0,05$); para as demais variáveis não foram observadas significâncias.

Em relação à recidiva tumoral, pode-se observar a figura 2. O teste *log-rank* utilizado para comparar as curvas de recidiva de ambos os processos não apresentou significância ($p = 0,24$).

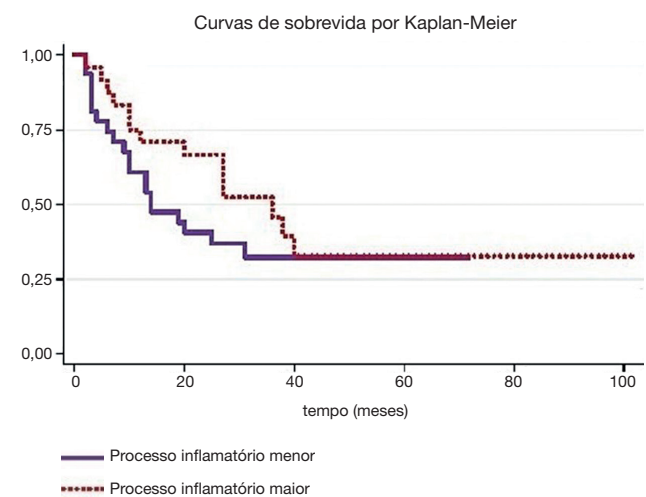


Figura 2 Estimativas de Kaplan-Meier para recidiva por processo inflamatório.

Observou-se significância positiva para recidiva quando considerados a idade ($p = 0,04$), o tabagismo ($p < 0,01$), o etilismo ($p < 0,01$) e o grau de diferenciação tumoral ($p = 0,02$). As demais variáveis não apresentaram significância.

O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para verificar diferenças entre os processos inflamatórios quando ajustados para variáveis que foram significantes no teste *log-rank*. Quando ajustado para tabagismo, observa-se diferença entre os processos inflamatórios ($p = 0,05$).

A relação do processo inflamatório com as demais variáveis pode ser observada nas tabelas 1 e 2. Há associação direta da idade com o processo inflamatório ($p = 0,04$), em que “processos inflamatórios maiores” relacionam-se com idades mais elevadas e idades menores com “processos inflamatórios menores” (tabela 1).

Discussão

O sistema imunológico deve ter papel importante no desenvolvimento das neoplasias, pois, segundo Roithmaier et al. (2007),¹⁴ os pacientes submetidos à imunossupressão para receberem transplantes de órgãos tiveram 21 vezes mais cânceres de cabeça e pescoço que a população normal e, ainda, Galon et al. (2006)¹⁵ verificaram que o sistema imune também influencia na recorrência do câncer, pois em câncer de cólon, a presença da célula T no tumor ressecado prediz a evolução do tumor com mais precisão que o estadiamento. Porém, seu papel na progressão do câncer é pouco conhecido. O conceito de vigilância imune estabelece que o sistema deve reconhecer e destruir os clones de células transformadas antes que elas gerem tumores. Entretanto, a importância dessa vigilância tem sido colocada em dúvida, pelo fato de que elas parecem não reagir frente a muitas neoplasias.⁸

Tabela 1 Distribuição de frequências do processo inflamatório em relação às variáveis sociodemográficas e valor de p do Teste Exato de Fisher

Variável	p	Processo inflamatório				Total
		n	Maior (%)	n	Menor (%)	
<i>Idade</i>	0,04					
> 50 anos		7	38,9	11	61,1	18
51 a 59 anos		10	52,6	9	47,4	19
> 60 anos		15	79	4	21	14
<i>Sexo</i>	0,18					
Masculino		28	62,2	17	37,8	45
Feminino		4	36,4	7	63,6	11
<i>Tabagismo</i>	0,74					
Sim		26	59,1	18	40,9	44
Não		6	50	6	50	12
<i>Etilismo</i>	0,57					
Sim		22	61,1	14	38,9	36
Não		10	50	10	50	20

Conti-Freitas et al. (2007),¹⁶ analisando culturas de células em 17 pacientes portadores de câncer de laringe, concluíram que havia uma deficiência do sistema imunológico (queda da linfoproliferação induzida em culturas estimuladas e deficiências na produção de IFN- γ e TNF- α em culturas não estimuladas), que tende a normalizar após a retirada do tumor (laringectomia) ou do uso de BCG.

Segundo Whiteside,⁹ constituem mecanismos de escape tumoral: a expressão de antígenos pobremente imunogênicos, os defeitos nas vias de processamento dos antígenos, as interações inadequadas e a produção de fatores imunossupressores pelas próprias células inflamatórias presentes adjacentes à neoplasia. Acredita-se que foi o que aconteceu neste estudo, pois não se notou diferença estatisticamente significativa em relação aos fatores prognósticos sobrevida e tempo livre da doença, quando comparados ao “processo inflamatório menor e maior”. Este resultado pode ocorrer devido ao tamanho da amostra utilizada (57 tumores), uma vez que Manzano et al. (2010),¹¹ com uma amostra de 46 pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral, também não encontraram diferença significativa entre as

Tabela 2 Distribuição de frequências do processo inflamatório em relação a idade e diferenciação e valor de p do Teste Exato de Fisher

Variável	p	Processo inflamatório				Total
		n	Maior (%)	n	Menor (%)	
<i>Subsítio</i>	0,07					
Assoalho		11	73,3	4	26,7	15
Língua		11	40,7	16	59,3	27
Outro		10	71,4	4	28,6	14
<i>TNM</i>	0,09					
T1		1	25	3	75	4
T2		11	45,8	13	54,2	24
T3		10	62,5	6	37,5	16
T4		10	83,3	2	16,7	12
<i>Estágio clínico</i>	0,18					
I		1	25	3	75	4
II		7	46,7	8	53,3	15
III		9	52,9	8	47,1	17
IV		15	75	5	25	20
<i>Invasão angiolinfática</i>	0,38					
Sim		4	80	1	20	5
Não		28	54,9	23	45,1	51
<i>Invasão neural</i>	1,00					
Sim		9	60	6	40	15
Não		23	56,1	18	43,9	41
<i>Diferenciação</i>	0,01					
Pouca		9	90	1	10	10
Moderada		18	62,1	11	37,9	29
Bem		5	29,4	12	70,6	17

intensidades do infiltrado inflamatório peritumoral e as curvas de sobrevida, embora tenha detectado que a presença de metástase cervical foi mais frequente quanto menor a intensidade do infiltrado.

Neste estudo, constatou-se significância estatística entre o grau de diferenciação tumoral e o infiltrado inflamatório peritumoral, sendo que, quanto menor a diferenciação tumoral (mais agressivo), maior é o processo inflamatório.

Em estudo semelhante, Vieira et al. (2008)⁷ concluíram que a resposta imunitária celular é o principal mecanismo de defesa da mucosa oral, pois observaram a expressão de maior número de linfócitos T nos carcinomas de células escamosas indiferenciados. E, ainda, Manzano et al. (2010)¹¹ mostraram forte tendência a ter pior prognóstico entre os tumores com células pouco diferenciadas com menor infiltrado inflamatório.

Os resultados do presente estudo mostram que, à medida que os tumores avançam no estadiamento, como no crescimento (classificação TNM), ocorre tendência a haver maior infiltrado inflamatório peritumoral, embora sem diferenças estatísticas, o que significa que o infiltrado inflamatório tende a aumentar acompanhando o crescimento da massa tumoral. Assim como Chaves et al. (2002),¹⁷ esta observação leva à conclusão de que o distúrbio no balanço do sistema imunológico não se relaciona necessariamente com o número de células de defesa presentes, mas, frequentemente, são resultantes de falha na função, regulação ou migração de uma população das células do sistema imune para o local do tumor. Da mesma forma, Abreu et al. (2004)¹⁸ observaram relação inversa entre os tumores avançados e o grau de diferenciação, e Costa et al. (2005)¹⁹ demonstraram pior prognóstico em tumores avançados, considerando a metástase como principal indicador prognóstico.

É citado que a intensidade do infiltrado inflamatório varia de leve a acentuada nos tumores, sendo que a maior densidade das células inflamatórias está relacionada com o menor índice de recidivas, e que, quando os linfócitos penetram no tumor, o prognóstico é mais favorável.¹⁵ No entanto, no presente estudo, observou-se tão somente que os pacientes mais velhos tiveram maior incidência de processo inflamatório estatisticamente significante; porém, esta maior densidade de células não se traduziu em maior sobrevida. Acredita-se que ocorra a presença de células de todas as linhagens avaliadas, porém, apenas os linfócitos T auxiliares se relacionam com o grau de malignidade dos tumores, e não com a quantidade de células inflamatórias. Por outro lado, Chaves et al. (2002),¹⁷ ao estudarem 30 casos de carcinoma espinocelular de boca, não encontraram relação estatística entre infiltrado inflamatório e idade.

Foi possível também constatar que a sobrevida e a recidiva mostraram relação com o tabagismo, etilismo e grau de diferenciação tumoral semelhante ao obtido por Montoro et al. (2008),⁶ que observaram significância estatística entre a sobrevida e as variáveis idade, sexo, tabagismo e etilismo, enquanto Almeida et al. (2011)²⁰ mostraram associação entre tabagismo e etilismo com o prognóstico, ao contrário de Oliveira et al. (2006),²¹ que não encontraram influência do tabagismo na ocorrência de recidivas e metástases.

Novos estudos deverão ser realizados com número maior de pacientes para verificar a real influência do processo inflamatório como fator prognóstico e outras possíveis interações com o câncer de boca.

Conclusão

O processo inflamatório peritumoral, embora relacionado com o grau de diferenciação histológica, não pode ser considerado um fator prognóstico de carcinoma epidermoide de cavidade oral, pois não se relaciona com a sobrevida e o tempo livre da doença. Além disso, observou-se relação direta de fatores como idade, tabagismo e etilismo sobre o processo inflamatório peritumoral.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
2. Wünsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol.* 2002;38:737-46.
3. Bunget A, Fronie A, Afrem E, Corlan Puscu D, Manolea H, Dan AR, et al. Microscopic aspects of angiogenesis and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54:623-7.
4. Severino P, Alvares AM, Michaluart Jr P, Okamoto OK, Nunes FD, Moreira-Filho CA, and the Head and Neck Genome Project GENCAPO. Global gene expression profiling of oral cavity cancers suggests molecular heterogeneity within anatomic subsites. *BMC Research Notes.* 2008;1:113.
5. Massano J, Regateiro FS, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:67-76.
6. Montoro JRMC, Hicz HA, Souza L, Livingstone D, Melo DH, Tiveiron RC, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:861-6.
7. Vieira LDF, Vieira BJ, Guimaraes MAM, Aarestrup FM. Cellular profile of the peritumoral inflammatory infiltrate in squamous cells carcinoma of oral mucosa: correlation with the expression of Ki67 and histologic grading. *BMC Oral Health.* 2008;8:1-8.
8. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, Campbell DJ, Ghosh S, Hori S, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* 2013;14:307-8.
9. Whiteside A. Poverty and HIV/AIDS in Africa. *Third World Quarterly.* 2002;23:313-32.
10. Jing J, Li L, Wei E, Sun G. Prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:896-901.
11. Manzano AC, Altemani, A, Martins AS, Del Negro A, Tincani AJ. Caracterização imuno-histoquímica do infiltrado linfocitário em biópsia de carcinoma espinocelular da língua e soalho oral e sua implicação prognostica. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2010;39:270-6.
12. Wadia P, Rao D, Pradhan T, Pathak A, Chiplunkar S. Impaired lymphocyte responses and their restoration in oral cancer patients expressing distinct TCR variable region. *Cancer Invest.* 2008;26:471-80.
13. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis.* New York: Wiley, 1999.
14. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, Esmore D, Griffiths A, Bergin P, et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:845-9.

15. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313:1960-4.
16. Conti-Freitas LC, Foss-Freitas MC, Mamede RCM, Foss NT. Effect of surgical treatment on lymphoproliferation in advanced supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2007;117:268-71.
17. Chaves ACM, Ramalho L, Sant'Ana MF. Avaliação das células do infiltrado inflamatório peritumoral dos carcinomas espinocelulares de boca. *Rev Fac Odontol*. 2002;43:60-4.
18. Abreu MAMM, Pimentel DRN, Silva OMP, Blachman IT, Michany NS, Hirata CH, et al. Carcinoma espinocelular do lábio: avaliação de fatores prognósticos. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2004;70:765-70.
19. Costa AL, Araujo Júnior RF, Ramos CC. Correlação entre a classificação TNM e malignidade - característica histológica de carcinoma de células escamosas oral. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71:181-7.
20. Almeida FCS, Cazal C, Nunes FD, Araújo ME, Dias RB, Silva DP. Fatores prognósticos no câncer de boca. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2011;15:471-8.
21. Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. *J Bras Patol Med Lab*. 2006;42:385-92.