

JULIANA MARIA BASSO

**FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE
BOCA**

**Araçatuba – SP
2009**

JULIANA MARIA BASSO

FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE BOCA

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: PROF. ADJ. ÉDER RICARDO BIASOLI

**ARAÇATUBA – SP
2009**

DEDICATÓRIA

Ao meu pai:

José Edivaldo Basso, verdadeiramente o maior mestre que tenho.

À minha Mãe:

Sueli Gonçalves Basso, que sempre acreditou em mim e me incentivou.

Aos meus irmãos:

Adalberto e Elaine que de uma forma ou outra sempre me apoiaram.

Ao meu namorado:

Giovanni pelo carinho, apoio e compreensão.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida, pelas lições que me dá no dia a dia e pelas pessoas que Ele coloca em meu caminho.

Agradeço aos meus pais e irmãos pelo apoio, compreensão e carinho que sempre me ofereceram.

À UNESP- Araçatuba onde encontrei um ambiente acolhedor e com ótima infraestrutura.

Aos Professores, especialmente ao Eder Ricardo Biazolla, meu orientador, que com tanta presteza colaborou neste trabalho de conclusão de curso.

Aos amigos e colegas de classe pela espontaneidade e alegria na troca de informações e materiais numa rara demonstração de amizade e solidariedade.

À Universidade Estadual Paulista, pela oportunidade de realização do curso de graduação e aos diretores, Pedro Felício Estrada Bernabé e Ana Maria Pires Soubhia, pelo incentivo aos alunos pelo início do trabalho de conclusão de curso no campus de Araçatuba.

*"Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano e são melhores.
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.
Porém, há os que lutam toda a vida.
Esses são os imprescindíveis."*

Bertolt Brech

RESUMO

Basso, Juliana Maria. **Fatores prognósticos do carcinoma espinocelular de boca.** 2009. Trabalho de conclusão de Curso- - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

Resumo

Conhecer o comportamento clínico das doenças, sobretudo do câncer, é o objetivo das especialidades médicas, pois esclarecendo pontos desconhecidos da fisiopatologia, teremos uma via para definição das melhores condutas terapêuticas para seu controle e cura.

O prognóstico de um paciente com carcinoma espinocelular de boca pode ser influenciado por vários fatores, além do estadiamento clínico. Dentre os principais fatores discutiremos sobre os fatores demográficos (faixa etária, sexo e cor) e os fatores clínicos (tabagismo, etilismo, invasão perineural e invasão vascular, localização do tumor primário, recidivas, entre outros).

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura para analisar os vários fatores prognósticos, relacionados ao carcinoma espinocelular de boca. Pode-se concluir que não há um fator independente responsável pela boa ou má evolução dos pacientes portadores deste câncer. Existindo entre os autores algumas controvérsias, porém o fator que não apresenta questionamento ou recebeu crítica por partes dos autores foi a classificação TNM e o estadiamento clínico.

Atualmente, a maior esperança de melhora do prognóstico está no diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Fatores Prognósticos; Carcinoma de células escamosas de boca; análise de sobrevida.

ABSTRACT

Basso, Maria Juliana. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. 2009. Work completion of course-- School of Dentistry, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2009.

Abstract

Knowing the clinical behavior of diseases, including cancer, is the purpose of medical specialties, accounting for unknown points of pathophysiology, we have a way of defining the best therapeutic approaches for its control and cure.

The prognosis of a patient with carcinoma of the mouth may be influenced by several factors, in addition to clinical staging. Among the main factors we will discuss about the demographics (age, sex and race) and clinical factors (smoking, alcohol consumption, perineural invasion and vascular invasion, primary tumor location, recurrence, etc.).

This study aims to review the literature to examine the various prognostic factors, related to carcinoma of the mouth. Can be concluded that there is an independent factor responsible for good or poor prognosis of patients with this cancer. Among the authors there is some controversy, but the factor that has not received questioning or criticism by the authors was the TNM classification and clinical staging.

Currently, the best hope of improved prognosis is early diagnosis.

Key words: Prognosis factors; Oral squamous cell carcinoma; survival analysis

Sumário	Pag.
1- Introdução.....	09
2- Revisão de Literatura.....	10
3- Discussão.....	14
3.1- Fatores demográficos.....	14
3.1.1- Faixa etária.....	14
3.1.2- Sexo.....	14
3.1.3- Cor.....	15
3.2- Variáveis Clínicas.....	15
3.2.1- Tabagismo.....	15
3.2.2- Etilismo.....	15
3.2.3- Estadiamento Clínico.....	15
3.2.4- Invasão Perineural e invasão Vascular.....	16
3.2.5- Localização do Tumor Primário.....	16
3.2.6- Recidivas.....	16
3.2.7- Outros fatores que alteram o prognóstico.....	16
3.2.8- Diagnóstico Precoce.....	16
4- Conclusão.....	17
5- Referências Bibliográficas.....	18

1. INTRODUÇÃO

O prognóstico consiste em prever a evolução de uma determinada doença, avaliando sua mortalidade e morbidade. Ele está relacionado à vida, à validez e à cura do paciente, é classificado como bom, duvidoso e mau ou fatal³⁰.

Quando se avalia o prognóstico, em relação ao carcinoma espinocelular de boca, os fatores que são considerados estão relacionados ao estadiamento clínico, a biologia tumoral, ao paciente, a fatores externos e ao tratamento¹⁶.

Os fatores relacionados ao tumor referem-se à macroscopia e características histológicas. Aqueles referentes ao estágio clínico envolvem a extensão do tumor primário, as metástases regionais e à distância. Os fatores relativos à biologia tumoral incluem a ploidia celular, a cinética celular, angiogênese, hormônios e proteínas. Aqueles relacionados ao paciente referem-se a doenças concomitantes como diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência hepática ou renal, infarto do miocárdio, acidente vasculocerebral, entre outras. Os fatores externos são aqueles relacionados às condições sociais, econômicas, culturais, vícios e hábitos. Quanto ao tratamento deve ser consideradas lesões residuais e possíveis recidivas.

Para este trabalho foi feita revisão de literatura procurando artigos sobre fatores que possivelmente podem influir na sobrevida dos pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca.

2. REVISÃO DE LITERATURA

BELTRAMI et al, (1992), relataram que a localização do tumor primário é um poderoso indicador prognóstico. Os tumores de lábio apresentam melhor prognósticos quando comparados aqueles localizados em outros sítios da boca como, por exemplo, assoalho de língua.

MARQUÉS et al, (1994), observaram aumento significativo na recorrência local do tumor em pacientes acima de 80 anos de idade e maior incidência de recorrência regional no sexo masculino. Relataram um pior prognóstico para os doentes fumantes, mas não encontraram nenhuma diferença significativa entre os etilistas.

SHINGAKI et al, (1995), demonstrou que pacientes submetidos a esvaziamento cervical eletivo com presença de disseminação extracapsular e envolvimento de múltiplos níveis linfonodais apresentaram menor taxa de sobrevida.

HERMANECK et al, (1996), relataram que o prognóstico de um paciente com câncer pode ser influenciado por uma variedade de fatores além daqueles analisados pelo sistema TNM e sugerem a divisão destes fatores em: (a) relacionados ao paciente, (b) relacionados ao tumor e (c) relacionados ao tratamento.

DE ARAÚJO et al, (1997), relataram que o acúmulo da fosfoproteína nuclear (p53) eleva o grau de malignidade histológica, indicando assim um pior prognóstico para carcinoma espinocelular de boca.

LEITE et al, (1998), relataram menor sobrevida em pacientes com carcinomas na língua do que naqueles que desenvolveram carcinomas no lábio. Associada a estes sítios anatômicos está a dificuldade na avaliação dos linfonodos.

KOKEMUELLER et al, (2000), realizaram análise do prognóstico em função do número de nódulos cervicais positivos. Obtiveram taxa de sobrevida aos cinco anos de 91% para os pacientes sem comprometimento linfonodal. Quando havia até dois linfonodos comprometidos a taxa de sobrevida caiu para 79% e a taxa de 61% foi encontrada nos pacientes que apresentaram mais de dois linfonodos positivos.

MARTINEZ-CONDE et al, (2001), observaram como sendo fatores significativos de prognóstico as margens cirúrgicas, porém não encontraram relação estatisticamente significativa entre o grau de diferenciação histológica do tumor e sobrevida.

NARESH et al, (2001), avaliaram o índice apoptótico (IA) como fator prognóstico em pacientes com carcinoma de língua em estágios iniciais e concluíram que o índice apoptótico elevado pode levar a um alto grau de metástase para linfonodos regionais. Muzio et al, (2001),

avaliaram 135 casos de carcinoma, sendo 46 carcinoma de boca, encontraram a expressão de inibidores de apoptose em 56%, 26 dos casos, associando-os à metástase regional.

CARVALHO et al, (2003), afirmam que não existe fator isolado para que o profissional se baseie para firmar um prognóstico. Também referem que o sistema TNM e a graduação histológica do tumor não devem ser utilizados isoladamente.

O-CHAROENRAT et al, (2003), constataram que tumores de boca com infiltração superior a 5 mm possui maior propensão a metástase nodal oculta.

GUERRA et al, (2003), relataram que a taxa de sobrevida aos 5 anos para o carcinoma de boca foi de 82% para os pacientes em estádios iniciais, caindo para taxa de 49% para aqueles em estádios avançados. Low et al, 2003, para o mesmo intervalo em 5 anos, obtiveram 75%, 65,6%, 49%, e 30% de sobrevida para os estádios I, II, III e IV, respectivamente.

WOOLGAR et al, (2003), observaram aos 3 anos de sobrevida, pacientes portadores de extravazamento extracapsular (EEC) macroscópico e microscópico. Relataram taxas de sobrevida de 33% e 36% respectivamente, em contrapartida a taxa de sobrevida subia para 72% naqueles pacientes que possuíam somente metástase regional intralinfonodal. Verificaram, também que os doentes com metástases em múltiplos linfonodos têm prognóstico mais desfavorável, piorando quando há a associação de metástase em múltiplos linfonodos com EEC.

MARCUS et al, (2004), analisaram a influência da presença de macrófagos na agressividade do carcinoma espinocelular da mucosa bucal e orofaríngeo. Os resultados encontrados evidenciaram que o gene para a MCP -1(Proteína quimiotática de monócitos-1) foi expresso num grau muito maior nos portadores de carcinoma em relação aos tecidos normais. Atribuiu esse fato ao aumento da quimiotaxia dos macrófagos pelo tumor, com conseqüente aumento da angiogênese tumoral, favorecendo o crescimento neoplásico e metástases. Concluíram que os pacientes que possuem tumor com presença de macrófagos apresentaram pior prognóstico.

SHINTANI et al, (2004), relataram que a seqüência do gene de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) dos subtipos A e B são responsáveis pela angiogênese tumoral e os subtipos C e D estão relacionados com a metástase tumoral. Independente do subtipo do VEGF, quando este fator está presente o prognóstico piora. Uehara et al, (2004), também encontraram significativa correlação entre a elevada expressão da seqüência do gene VEGF em carcinoma espinocelular de boca com um pior prognóstico.

SOUZA-FILHO, (2004), relatou que o cirurgião oncológico é considerado uma variável importante no tratamento do câncer.

BRENNAN et al, (2005) relataram que em condições de hipóxia aumenta-se os níveis de HIF-1 α (Fator indutor da hipóxia 1 α), observada em diferentes tipos de câncer e esse está associado à falta de resposta à quimioterapia e radioterapia, portanto ao aumento da mortalidade. Concluíram que o HIF-1 α desempenha um papel importante na fisiopatologia do crescimento tumoral.

HUNSDORFER et al, (2005), coletaram estratos de tecidos de mucosa bucal normal e de carcinoma espinocelular bucal para analisar a influência do ativador de plasminogênio tipo-uroquinase (uPA) e seu inibidor, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), no prognóstico dos pacientes. Utilizaram o método ELISA para determinação dos antígenos uPA e PAI-1. Nos resultados não ficou estabelecido correlação significativa entre os uPA e PAI-1 e o TNM, graduação histológica, localização tumoral, e idade do paciente. Concluíram que a presença de uPA e PAI-1, detectado pelo ELISA, parece ser um forte fator prognóstico independente para sobrevida livre de doença, sendo que quanto maior a concentração de ambos pior será o prognóstico.

KURTZ et al., (2005), realizaram revisão de lâminas de 40 pacientes com carcinoma espinocelular de mucosa bucal, onde analisaram invasão perineural e vascular. Nas lâminas originais a invasão perineural foi detectada em 30% (12/40) dos casos, subindo para 62% (25/40) após a revisão. Em relação à invasão vascular, havia inicialmente 30% (12/40) de casos positivos, subindo para 35% (14 / 40) após a revisão. Esses autores encontraram diminuição no tempo de sobrevida apenas nos casos de invasão vascular pelo tumor.

PRIETO et al, (2005), estudaram a sobrevida de 101 pacientes, sendo 70 do sexo masculino (69,3%) e 31 do sexo feminino (30,7%) com média de idade de 62,18 anos (intervalo de 31 a 89 anos) a média da sobrevida em cinco anos foi de 72,5%. A sobrevida foi menor em pacientes com múltiplos linfonodos comprometidos. Análise de sobrevida não mostrou associação estatisticamente significativa com a idade, sexo, tabagismo, alcoolismo ou o tempo de progressão tumoral. E não encontraram diferença significativa na sobrevida entre os pacientes com tumor no lábio e aqueles com tumores em outras partes intraorais. Em relação à dissecação ou não dos nódulos cervicais juntamente com radioterapia pós operatória e quimioterapia pré operatória não apresentaram significância em relação à sobrevida do paciente. Quatro variáveis clínicas demonstraram ser de valor prognóstico, com diferenças estatísticas significativas: diâmetro do tumor, classificação clínica T e N e estágio clínico.

AGRA et al., (2006), analisaram o prognóstico dos pacientes que se submeteram à cirurgia de resgate de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Analisaram 246 pacientes, sendo que 156 pacientes (63,4%) tiveram suas recorrências diagnosticadas em um período de até um ano após o tratamento inicial e em 90 pacientes (36,6%) as recidivas foram diagnosticadas após o primeiro ano. Cento e onze pacientes (45,1%) encontravam-se livre de doença na última consulta e 135 pacientes (54,9%) apresentaram recidivas. Os resultados demonstraram que as recidivas, diagnosticadas após um ano do tratamento primário, apresentaram melhor prognóstico.

MASSANO et al, (2006), em revisão de literatura sobre fatores prognósticos para o carcinoma bucal, observaram o estadiamento clínico, extravasamento extracapsular, margem de segurança e a espessura do tumor. Observaram que a literatura não mostra um consenso sobre as variáveis, sexo, idade, fumantes e etilistas quanto a influenciar na sobrevida. Relataram que a sobrevida é menor em pacientes com doenças concomitantes ao carcinoma espinocelular, tais como insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, doença vascular periférica, doenças pulmonares, renais, outros tumores e pacientes comprometidos imunologicamente e depressivos. Alguns sintomas específicos, tais como adenofagia, hemorragia bucal anormal e perda de peso, também foram correlacionados com maior taxa de mortalidade. A maior taxa de mortalidade em pacientes que possuíam carcinoma na língua do que em pacientes que possuíam carcinoma no lábio, ainda demonstra a influência do sistema vascular e linfático referente ao local anatômico do tumor. Apontam que foi encontrada forte correlação entre o carcinoma espinocelular e elevados níveis de COX-2 com aumento de metástases e taxas de reincidência do tumor.

3. DISCUSSÃO

Conhecer o comportamento clínico das doenças, sobretudo do câncer, é o objetivo das especialidades médicas, pois esclarecendo pontos desconhecidos da fisiopatologia, teremos uma via para definição das melhores condutas terapêuticas para seu controle e cura³¹.

O prognóstico de um paciente com carcinoma espinocelular de boca pode ser influenciado por vários fatores, além do estadiamento clínico. Sendo assim discutiremos os valores prognósticos de maior relevância.

3.1. Fatores Demográficos

3.1.1. Faixa etária

A literatura aponta pior prognóstico nos pacientes com idade superior a 65 anos, quando estes possuem doenças concomitantes ao carcinoma, como a obesidade, diabetes melito, depressão, cardiopatias e são submetidos a cirurgias^{18 19}, sendo que Marqués et al, (1994)²², referem que o pior prognóstico foi encontrado nos pacientes com mais de 80 anos. Por outro lado, outros autores relataram que pacientes jovens e crianças possuem um pior prognóstico quando apresentam carcinomas⁴. Entretanto, também há trabalhos onde não se evidencia relação entre o prognóstico e a idade do paciente^{24 29}.

A análise dos trabalhos, com tanta variação de resultados entre os autores, torna-se prejudicada, porém na experiência do Centro de Oncologia Bucal cremos que os pacientes com idade inferior a 40 anos e crianças possuem pior prognóstico, bem como aqueles que apresentam doença concomitante. Essa afirmação se baseia na evolução dos carcinomas que quando acometem uma pessoa mais jovem crescem mais rápida e infiltrativamente, favorecendo a metástases regionais e à distância.

3.1.2. Sexo

Alguns trabalhos não referem correlação prognostica significativa ao fator sexo^{29 24}. Entretanto, outros autores referem que a mulher possui melhor prognóstico quando comparado com pacientes do sexo masculino^{4 10 22}.

Alguns autores atribuíam melhor prognóstico para as pacientes do sexo feminino devido a um diagnóstico mais precoce, uma vez que as mulheres estão acostumadas ao exame preventivo ginecológico. Porém, Biazolla, (1996)⁴, cruzando dados referentes ao estágio

clínico em que pacientes do sexo feminino chegavam para tratamento com aqueles do sexo masculino não obteve diferença estatística entre os dois grupos.

Desse modo, quanto ao sexo, nos parece que os pacientes do sexo feminino possuem melhor prognóstico para o carcinoma de boca.

3.1.3. Cor

Não foi encontrado nessa revisão de literatura nenhum dado de valor prognóstico relacionado à cor do paciente.

3.2. Fatores Clínicos

3.2.1. Tabagismo

Em alguns trabalhos desta revisão não se obteve valor prognóstico para pacientes fumantes^{4 24 29}. Apesar de que o tabagismo está relacionado a fator de risco, não sendo encontrados trabalhos que o relacionem a fator prognóstico. Esses dados podem ser alterados, conforme resultado obtido por Marqués et al, (1994)²², na medida em que o paciente seja indagado durante seu controle pós-tratamento se deixou de fumar, uma vez que os profissionais não anotam esse evento nos prontuários.

3.2.2. Tabagismo

Do mesmo modo que o tabagismo, o alcoolismo não interfere no prognóstico, mas sim quanto ao fator de risco para o carcinoma de boca^{24 29}.

3.2.3. Estadiamento Clínico

A maioria dos trabalhos coloca o estadiamento clínico como variável com influência crucial sobre a sobrevida. As taxas de sobrevida diminuem drasticamente na medida em que o estágio clínico aumenta^{21 28}.

3.2.4. Invasão Perineural e Invasão Vascular

Em alguns estudos, tem sido associada invasão perineural com um aumento do risco de recorrência local e da taxa de metástase com consequente diminuição da sobrevida em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. De igual modo o significado da invasão vascular no prognóstico não é clara na literatura, porém alguns dados apontam maior risco na

indução de metástases à distância diminuindo a sobrevida do paciente. A determinação das invasões perineural e vascular são um dos determinantes de prognósticos mais precisos no carcinoma espinocelular ^{13 32}.

Esses dados são importantes na medida em que a equipe analisa o resultado do exame anatomopatológico para indicar a associação ou não com outras modalidades terapêuticas como radio e quimioterapia.

3.2.5. Localização do Tumor Primário

Surpreendentemente, não foi encontrada relação entre a sobrevida e o sitio anatômico do tumor primário ²⁴, apesar da clara demonstração em estudos publicados de um melhor prognóstico para carcinomas localizados na porção anterior da boca ^{17 24}.

3.2.6. Recidivas

Os trabalhos relatam que os pacientes que apresentaram recidivas após um ano do tratamento obtiveram melhor prognóstico ^{1 32}.

3.2.7. Outros fatores que alteram o prognóstico

O aumento nas taxas da enzima uPA e PAI-1, bem como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), hipóxia ocasionam um pior prognóstico devido a sua influência no crescimento tumoral, infiltração extracapsular e extranodal ^{5 7 14 27 29 36}.

Existe a atribuição da responsabilidade do tratamento a equipe oncológica que pode afetar o prognóstico do paciente, onde se atribui a equipe a experiência e a destreza tanto da indicação terapêutica quanto do tratamento ³⁴.

3.2.8. Diagnóstico Precoce

Atualmente, a maior esperança de melhora do prognóstico está no diagnóstico precoce, ou seja, detectar o carcinoma espinocelular de boca no seu estágio clínico inicial. A cavidade bucal é facilmente acessível ao exame e a biópsia, tornando o diagnóstico precoce um objetivo realístico e de fácil execução.

4. CONCLUSÃO

A literatura apresenta várias variáveis que podem influir no prognóstico dos pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca, porém existe muita controvérsia entre os resultados. Entretanto, o fator descrito que não apresenta questionamento ou recebeu crítica por parte dos autores ainda é a classificação TNM e o estadiamento clínico.

Atualmente, a maior esperança de melhora do prognóstico está no diagnóstico precoce.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGRA, I. M.G. et.al. Prognostic Factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. **Cancer Head & Neck**, February 2006.
2. BELTRAMI, C.A., DESINAN, L., RUBINI, C. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. A retrospective study of 80 cases. **Path. Res. Pract**, v. 188, p. 510-516, 1992.
3. ARENBERG, B.M. et. al. Prognostic Factors in Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma The Impact of Tumor-Associated Macrophages. **Cancer**, v. 101, n. 12, dez. 2004.
4. BIAZOLA, E. R. **Fatores Prognósticos do Câncer de Soalho Bucal: Análise multifatorial de variáveis demográficas, clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas.** Tese de Livre-Docência, 1996
5. BRENNAN, P. A.; MACKENZIE, N.; QUINTERO, M., Hypoxia-inducible factor 1a in oral câncer. **J Oral Pathol Méd, London**, v. 34, n.9, p. 385, 2005.
6. MELO, F.H.M. de, JUNQUEIRA, M.S., CHAMMAS, R., Mecanismos de invasão e metástases. In: BRENTANI, M.M; Coelho F.R.G; Kowalski L.P. **Bases da Oncologia**, São Paulo, Tecmedd Editora, 2002.
7. BRIGITTE HUNSDORFER, et al. Tumour-associated urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in normal and neoplastic tissues of patients with squamous cell cancer of the oral cavity – clinical relevance and prognostic value. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v.33, p. 191-196, 2005.
8. DE ARAÚJO et al. p53 in biopsies of oral squamous cell carcinoma. A comparative study with a malignancy grading system. **Oral Oncol.**, v.33, n.1, p. 5-9, 1997.

9. FAVA, A.S. **Fatores Clínicos e Histopatológicos que contribuem para metástase cervical do Carcinoma epidermóide de língua e soalho bucal.** Estudo de 133 casos. São Paulo, 1994. 93 p. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
10. FAVA, A.S., Tratamento e prognóstico dos tumores malignos da cavidade oral. In: Carvalho, M.B. **Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia**, Atheneu, v.1, p. 309-321, 2001.
11. GUERRA MFM, Gi'As Ln; CAMPO, Fr; PEREZ, Js. Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. **J Oral Maxillofac Surg** , n. 61, p.1289-96, 2003.
12. HERMANEK, P.; SOBIN, L. H; FLEMING, I. D. What do we need beyond TNM? **Câncer**, v.77, n.5, p.815-817, 1996.
13. KURTZ, K. A; HOFFMAN, H. T.; ZIMMERMAN, M. B.; ROBINSON, R. A. Perineural and Vascular Invasion in Oral Cavity Squamous Carcinoma. **Arch Pathol Lab Med**, v. 129, Mar. 2005.
14. KOKEMUELLER,H, BRACHVOGEL, P.; ECKARDT, A.; HAUSAMEN, J-E. Neck dissection in oral câncer – Clinical review and analysis of prognostic factors. **Int J Oral Maxillofac Surg**. n. 31, p.608-614,2000.
15. KOWALSKI, L.P. **Fatores Prognósticos em carcinomas da laringe tratados por cirurgia: análise multifatorial das variáveis demográficas, clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas.** Tese de Doutorado- Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1989, p. 285.
16. KOWALSKI, L.P. **Importância prognostica e terapeutica dos padrões de distribuição da mestastase linfonodal no carcinoma espinocelular do andar inferior da boca.** Tese de livre docência – Faculdade de Medicina na USP – Depto de Radiologia – Disciplina de Oncologia. São Paulo, 1996, p.369.
17. LEITE, I.C.G.; KOIFMAN, S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Oral Oncol**. n. 34, p.347-52, 1998.

18. LIN, B. S.; LIN, M.W.; WALLEN, N. Evaluation of results of surgical procedures in the elderly. **Ann. Surg.** v.195, p. 90-6, 1982.
19. LIN, B. S.; ROBINSON, D.S.; KLIMAS, N.G. Effects of age and nutritional status on surgical outcomes in head and neck cancer. **Ann. Surg.** v.207, p. 267-73, 1988
20. LOW, L.; KAO, S.Y.; CHI, L.Y.; WONG, Y.K.; CHANG, R.C.S. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. **J Oral Maxillofac Surg.** n. 61, p. 751-8, 2003.
21. LOPES-PIZZARO, V.M. Prognostic factors for the oral cavity epidermoid carcinoma. Multivariate analysis. **Ver Esp Cirug Oral Maxillofac.** n. 21, p.59-70,1999.
22. MARQUES, M.M.; GARCIA, Fr.; GARRIDO, A. et al. Prognostic factors for the oral cavity carcinoma. **Ver Esp Cirurg Oral Maxillofac.** n. 16, p.1-9,1994.
23. MARTINEZ-CONDE, R; AGUIRRE, J.; BURGOS, Jj.; RIVERA, Jm. Clinicopathological factors in early squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth, in Biscay (the Basque Country, Spain). **Med Oral** . n. 6, p.87-94, 2001.
24. MASSANO, J.; REGATEIRO, F.S.; JANUÁRIO, G. Oral squamous cell carcinoma: Review of prognostic and predictive factors. (**Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** n. 102, p.67-76, 2006.
25. MUZIO, L. et al. Expression of the apoptosis inhibitor survivin in aggressive squamous cell carcinoma. **Exp. Mol. Pathol.**, v.70, n.3, p.249-254, 2001.
26. NARESH, K. N. et al. Apoptosis index is a predictor of metastatic phenotype in patients with early stage squamous carcinoma of the tongue. A hypothesis to support this paradoxical association. **Câncer**, v.91, n.3, p.578-584, 2001.
27. O-CHAROENRAT, P. et. al. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. **Oral Oncol.** n. 39, p.386-90, 2003.

28. PRADIER O. et. al. Retrospective analysis of results of tratamento f 91 oral cavity cancers from 1982 to 1992. **Câncer Radiother.** n.4, p. 32-39, 2000.
29. PRIETO, I. et.al. Prognostic factors for câncer of the oral cavity. **Quintessence International**, v. 36, n. 9, out. 2005.
30. PORTO, C. C.; **Semiologia Médica, 5ª edição, Editora** Guanabara Koogan, p. 1356, 2005.
31. SHINOHARA, E. H., **Fatores Prognósticos do Carcinoma Espinocelular de Gengiva Inferior. Análise Retrospectiva de 264 Casos.** Tese de Doutorado, 2003.p.116.
32. SHINGAKI, S. et. al. Surgical treatment of stage I and II oral squamous cell carcinomas: Analysis of causes of failure. **Br J Oral Maxillofac Surg.** n. 33, p. 304-308, 1995.
33. SHINTANI, S.et. al. Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C, and D in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncol.** n.40, p. 13-20, 2004.
34. SOUZA FILHO, O. Cirurgião Oncológico, fator de prognóstico no tratamento do Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.2, n. 50, p.91-93,2004.
35. UEHARA, M. et. al. Expression of vascular endothelial growth factor and prognosis of oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncol** n. 40. p. 321-5, 2004.
36. WOOLGAR, J.A. et. al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. **Oral Oncol.** n. 39, p. 130-7, 2003.

