

Parâmetros clínicos e estadiamento do carcinoma epidermóide oral em um Centro de Referência

Clinical parameters and staging of oral squamous cell carcinoma in a Reference Center

Parámetros clínicos y estadificación del carcinoma oral de células escamosas en un Centro de Referencia

Recebido: 30/10/2024 | Revisado: 10/11/2024 | Aceitado: 12/11/2024 | Publicado: 15/11/2024

Aline Moreira do Nascimento

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4933-1102>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: alineemoreira94@gmail.com

Janine Santos Gouveia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2517-7713>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: janinesgouveia@gmail.com

Raillane Verena Souza Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-2161>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: raillane1@hotmail.com

Alessandra Lais Pinho Valente Pires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6848-8992>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: lecavalente@hotmail.com

Marcio Campos de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-0417>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: campos@uefs.br

Joana Dourado Martins Cerqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8606-0220>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: joana.cerqueira@uefs.br

Tarsila de Carvalho Freitas Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6767-4662>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: professoratarsila@gmail.com

Resumo

Introdução: O carcinoma epidermóide oral é o tipo mais comum de câncer em região de cabeça e pescoço. **Objetivo:** Descrever os aspectos clínico-epidemiológicos do carcinoma epidermóide, bem como a correlação dos índices do Estadiamento Clínico TNM com parâmetros clínicos do tumor, prognóstico e tratamento. **Método:** Foi realizado um estudo de corte transversal de caráter retrospectivo, utilizando dados dos prontuários odontológicos da Universidade Estadual de Feira de Santana, e médicos da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Dom Pedro de Alcântara em Feira de Santana-BA. Utilizou-se o programa Statistical Package for Social Science, versão 10.0. **Resultados:** Indivíduos do sexo masculino (32%), da raça/cor faio derma (50%) acima dos 60 anos (52%) foram os mais afetados pela doença. A língua e o assoalho de boca foram as regiões mais afetadas (58%) e a gradação histológica mais comum do carcinoma epidermóide foi a moderadamente diferenciada (50%). A maioria relatou como hábito a associação entre álcool e tabaco (76%). Os estadiamentos III e IV (64%) foram mais prevalentes. Para 66% dos casos foi instituída mais de uma terapia. Cerca de 28% dos pacientes foram a óbito no período investigado. Houve diferença estatisticamente significativa nas relações entre TNM e as modalidades tratamento ($p= 0,00$) e óbito ($p= 0,04$). **Conclusão:** A maioria dos indivíduos acometidos pelo carcinoma epidermóide era de homens, acima de 60 anos, com hábitos de vida deletérios, em estágios mais avançados da doença no momento do diagnóstico e, conseqüentemente, submetidos às terapias mais agressivas.

Palavras-chave: Estadiamento de Neoplasias; Prognóstico; Carcinoma de Células Escamosas.

Abstract:

Introduction: Oral squamous cell carcinoma is the most common type of cancer in the head and neck region. **Objective:** To describe the clinical and epidemiological aspects of squamous cell carcinoma, and the correlation of TNM clinical staging indices with clinical parameters of the tumor, prognosis, and treatment. **Method:** A retrospective cross-sectional study was

carried out using data from the dental records of the State University of Feira de Santana and physicians from the High Complexity Oncology Unit of the Dom Pedro de Alcântara Hospital in Feira de Santana-BA. The Statistical Package for Social Science, version 10.0, was used. Results: Male individuals (32%), of mixed race/color (50%) over 60 years old (52%) were the most affected by the disease. The tongue and floor of the mouth were the most affected regions (58%) and the most common histological grading of squamous cell carcinoma was moderately differentiated (50%). The majority reported the association between alcohol and tobacco as a habit (76%). Stages III and IV (64%) were more prevalent. More than one therapy was instituted for 66% of cases. Approximately 28% of patients died during the period investigated. There was a statistically significant difference in the relationships between TNM and treatment modalities ($p=0.00$) and death ($p=0.04$). Conclusion: The majority of individuals affected by squamous cell carcinoma were men, over 60 years old, with hard lifestyle habits, in more advanced stages of the disease at the time of diagnosis and, consequently, submitted to more aggressive therapies.

Keywords: Neoplasm Staging; Prognosis; Squamous Cell Carcinoma.

Resumen

Introducción: El carcinoma oral de células escamosas es el tipo de cáncer más común en la región de cabeza y cuello. **Objetivo:** Describir los aspectos clínico-epidemiológicos del carcinoma de células escamosas, así como la correlación de los índices de Estadificación Clínica TNM con los parámetros clínicos del tumor, pronóstico y tratamiento. **Método:** Se realizó un estudio transversal retrospectivo, utilizando datos de registros odontológicos de la Universidad Estadual de Feira de Santana y de médicos de la Unidad de Oncología de Alta Complejidad del Hospital Dom Pedro de Alcântara de Feira de Santana-BA. Se utilizó el programa Statistical Package for Social Science, versión 10.0. **Resultados:** Los individuos del sexo masculino (32%), raza/color pardo (50%) mayores de 60 años (52%) fueron los más afectados por la enfermedad. La lengua y el piso de la boca fueron las regiones más afectadas (58%) y el grado histológico más común de carcinoma de células escamosas fue moderadamente diferenciado (50%). La mayoría refirió la asociación entre alcohol y tabaco como hábito (76%). Los estadios III y IV (64%) fueron más prevalentes. En el 66% de los casos se instauró más de una terapia. Alrededor del 28% de los pacientes fallecieron durante el período investigado. Hubo diferencia estadísticamente significativa en las relaciones entre TNM y las modalidades de tratamiento ($p=0,00$) y muerte ($p=0,04$). **Conclusión:** La mayoría de los individuos afectados por carcinoma de células escamosas fueron hombres, mayores de 60 años, con hábitos de vida nocivos, en estadios más avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico y, en consecuencia, sometidos a terapias más agresivas.

Palabras clave: Estadificación de Neoplasias; Pronóstico; Carcinoma de Células Escamosas.

1. Introdução

O carcinoma epidermóide oral é o tipo mais comum de câncer, correspondendo a 90% dos casos em região de cabeça e pescoço, também conhecido como carcinoma de células escamosas ou espinocelular (Rodrigues, 2016). A faixa etária mais prevalente está entre a quinta e sexta décadas de vida e é uma das principais causas de morte por câncer em todo o mundo. A localização anatômica mais comum do CEC é a língua (25%-40%), seguida do lábio inferior (20%-30%) e assoalho bucal (15%-20) (Yamakawa *et al.*, 2019).

O tabaco e o álcool são os fatores de risco mais associados ao carcinoma epidermóide (Andrade; Santos; Oliveira, 2015), o qual também pode estar relacionado à infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e à ação cumulativa da radiação solar (Qualliotine *et al.*, 2017). O prognóstico é baseado em parâmetros clínicos como o sistema TNM, com a avaliação da gradação histológica e da diferenciação tumoral (Lingen *et al.*, 2017). Entende-se que quanto maior o estadiamento TNM pior será a evolução do paciente. Quanto a gradação histológica, existem quatro categorias: bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado e indiferenciado (Bonhin *et al.*, 2014; El-Naggar *et al.*, 2017).

O sistema TNM tem por finalidade descrever a extensão anatômica da doença, possibilitando o diagnóstico, a seleção do tratamento e o prognóstico do câncer (O'Sullivan; Brierley; Gospodarowicz, 2015). A sigla se refere ao "tumor" (T), "linfonodo" (N), e metástase (M), onde "T" descreve a extensão de tumor primário (T), "N" refere-se a ausência ou presença e a extensão do(s) linfonodo(s) regional(ais) e "M" representa a ausência ou presença de metástases distantes (Shao *et al.*, 2017).

No sistema TNM, carcinoma *in situ* é categorizado como estágio 0, tumores localizados no órgão de origem como estágio I e II, quando há disseminação, localmente, como estágio III, e com metástase à distância como estágio IV (Brierley *et al.*, 2017).

Dentre as formas de tratamento, a cirurgia tem sido adotada como a principal estratégia. A radioterapia atua muitas vezes como adjuvante após a cirurgia para lesões avançadas. A utilização da quimioterapia combinada com a cirurgia e radioterapia é uma tendência em casos avançados ou recorrentes (Rivera, 2015).

A taxa de sobrevida para o carcinoma epidermóide é em média 5 anos, os pacientes que são diagnosticados precocemente têm uma melhor sobrevida a longo prazo, variando de 60% a 90%. Em contraste, nos casos de diagnóstico tardio, a sobrevida a longo prazo varia de 20% a 50%, com progressão da doença através de metástases em nódulos linfáticos cervicais (Ferlay *et al.*, 2015; Patasz *et al.*, 2017).

É de extrema importância a elaboração de programas de rastreamento e aplicação de técnicas para a detecção precoce de malignidade do tumor. A falta de acesso aos cuidados de saúde pode atrasar o diagnóstico do carcinoma epidermóide, diminuindo as taxas de sobrevivência (Ferlay *et al.*, 2015).

A distribuição das taxas de incidência e de mortalidade de tumores malignos é de grande importância para o estabelecimento de diretrizes de políticas públicas e para o planejamento de ações de prevenção e controle do câncer, além de interferir em suas formas de tratamento ou assistência terapêutica (Amorim *et al.*, 2019). Este trabalho buscou descrever os aspectos clínico-epidemiológicos do carcinoma epidermóide, bem como a correlação nos índices do Estadiamento Clínico TNM com parâmetros clínicos do tumor, prognóstico e tratamento.

2. Metodologia

Este é um estudo de corte transversal de caráter retrospectivo, de natureza quantitativa e, documental de fonte direta (Pereira *et al.*, 2018) onde foram utilizados dados de prontuários clínicos odontológicos dos indivíduos diagnosticados com carcinoma epidermóide atendidos no Centro de Referência de Lesões Orais (CRLB) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e dos prontuários médicos da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do Hospital Dom Pedro de Alcântara em Feira de Santana-Bahia, Brasil.

Este estudo realizou a busca de variáveis epidemiológicas e clínicas como sexo, cor da pele, idade, localização anatômica do tumor, gradação histológica, sistema TNM, tratamentos realizados, prognóstico e óbito dos pacientes afetados pelo carcinoma epidermóide.

O grupo de estudo foi composto por 50 pacientes diagnosticados com carcinoma epidermóide no CRLB-UEFS que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram encaminhados para a UNACON para realização do tratamento, no período de 2010 a 2019. Não foram incluídos indivíduos diagnosticados em outras instituições e que não foram encaminhados para a UNACON.

Os dados foram coletados nos prontuários odontológicos da UEFS, através de um formulário de coleta, em seguida foram digitados e analisados utilizando o programa Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 10.0, sendo apresentadas distribuições absolutas e relativas. Para testar as diferenças de proporções entre as variáveis categóricas; sexo, idade, gradação histológica, tratamento, óbito e o sistema TNM foi utilizado o Teste Qui-Quadrado de Homogeneidade e Independência, com nível de significância $\leq 0,05$.

O presente estudo foi realizado observando a Resolução 466/12 que diz respeito à pesquisa envolvendo seres humanos, sendo registrado no Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana (CEP-UEFS) sob protocolo N° 015/2008, CAAE 0015.0.059.000-08.

3. Resultados

O grupo de estudo correspondeu a um total de 50 pacientes, dos quais 34 casos (68%) eram do sexo masculino e 16 (32%) do sexo feminino, com uma razão de 2,125: 1. Quanto à idade, 21 (48%) pacientes tinham até 60 anos, 24 (52%)

estavam acima dos 60 anos e cinco prontuários não continham essa informação. Em relação a cor da pele, 25 casos (50%) eram faiodermas, seguidos dos melanodermas 21 (42%) e leucodermas 4 (8%). Dentre os sujeitos do estudo, 38 (76%) tinham mais de um fator de risco, ou seja, uso concomitante de bebida alcoólica e tabaco, 8 (16%) faziam o uso de bebida ou tabaco e 4 (8%) não utilizaram nem tabaco nem álcool.

Quanto à localização anatômica, 29 casos (58%) acometiam assoalho bucal e língua. A avaliação da gradação histológica mostrou que 25 (50%) dos casos de carcinoma epidermóide eram moderadamente diferenciados. Em relação ao estadiamento, 32 casos (64%) eram estágios mais avançados, III e IV. Em relação ao tratamento proposto, em 33 casos (66%) foi instituída a associação de mais de um tipo de terapia, com predomínio da quimioterapia + radioterapia. Em relação a taxa de óbito, 14 (28%) dos pacientes do estudo faleceram (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição das características clínicas referentes aos indivíduos com carcinoma epidermóide oral, Feira de Santana, Bahia, 2019 (n= 50).

VARIÁVEIS	n	%
Localização Anatômica		
Assoalho de boca	15	30
Língua	14	28
Gengiva	3	6
Palato Duro	3	6
Palato Mole	3	6
Maxila	1	2
Lábio Inferior	5	10
Seio maxilar	1	2
Orofaringe	1	2
Mandíbula	4	8
Gradação Histológica		
CEC pouco diferenciado	3	6
CEC moderadamente diferenciado	25	50
CEC bem diferenciado	22	44
TNM		
Estágios I e II	18	36
Estágios III e IV	32	64
Tratamento Proposto		
Cirurgia	14	28
Cirurgia+Quimioterapia	1	2
Cirurgia+Radioterapia	2	4
Cirurgia+Quimioterapia+Radioterapia	13	26
Quimioterapia	2	4
Radioterapia	1	2
Quimioterapia + Radioterapia	17	34
Óbito		
Sim	Sim	Sim
Não	Não	Não

Fonte: Arquivo dos autores.

Não houve diferenças estatisticamente significantes no que tange à relação entre o TNM e as variáveis, idade, sexo e gradação histológica ($p > 0,05$). No que se refere ao TNM, em relação ao tratamento, houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00$) na utilização de mais de uma modalidade de tratamento para os estágios III e IV. Enquanto o óbito, também houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,04$) na ocorrência de mortalidade nos estágios III e IV do sistema TNM (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise bivariada do comportamento das variáveis segundo a classificação TNM (Tumor, Linfonodo e Metástase), Feira de Santana, Bahia, 2019 (n= 50).

VARIÁVEIS	TNM			p
	Total	Estágio I e II	Estágio III e IV	
Idade***	n (%)	n (%)	n (%)	
Até 60 anos	24 (48)	10 (20)	14 (28)	0,39
Mais de 60 anos	21 (42)	7 (14)	14 (28)	
Sexo				
Masculino	34 (68)	10 (20)	24 (48)	0,14
Feminino	16 (32)	8 (16)	8 (16)	
Gradação histológica				
Com diferenciação	32 (64)	9 (18)	23 (46)	0,14
Sem diferenciação	18 (36)	9 (18)	9 (18)	
Tratamento				
Única modalidade de tratamento	17 (34)	12 (24)	5 (10)	0,00**
Mais de uma modalidade de tratamento	33 (66)	6 (12)	27 (54)	
Óbito				
Sim	14 (28)	2 (4)	12 (24)	0,04**
Não	36 (72)	16 (32)	20 (40)	

*Teste de χ^2 de Pearson ** $p \leq 0,05$ ***05 prontuários não possuíam essa informação. Fonte: Arquivo dos autores.

4. Discussão

Neste estudo pôde-se observar o perfil dos pacientes diagnosticados com carcinoma epidermóide atendidos no CRLB-UEFS, sendo eles em sua maioria do sexo masculino, acima dos 60 anos de idade e faiodermas. Com relação à exposição aos fatores de risco prevaleceu o uso concomitante do tabaco e álcool. O assoalho de boca foi a região mais acometida e a maioria dos tumores eram moderadamente diferenciados. A avaliação do estadiamento clínico dos tumores revelou que a maioria dos casos se encontrava nos estágios mais avançados, III e IV do Sistema TNM. O principal tratamento proposto para estes pacientes foi a associação da quimioterapia e radioterapia.

Os achados de preponderância masculina são semelhantes aos de Kumar *et al.* (2019) e Andrade, Santos e Oliveira (2015). Isso pode ser explicado pelo fato de que em média há seis vezes maior consumo de álcool e tabaco pelos homens do que pelas mulheres (Silva; Bezerra; Medeiros, 2019). No entanto, o índice de mulheres acometidas pelo carcinoma epidermóide vem aumentando ao longo dos anos, por elas estarem se expondo mais aos fatores de risco (Braakhuis; Leemans; Visser, 2014).

A maior prevalência de indivíduos acima de 60 anos acometidos pelo carcinoma epidermóide, encontrada neste estudo, também foi relatada por Queiroz (2018), e essa alta prevalência em idosos pode ser atribuída ao envelhecimento imunológico que resulta no declínio da função imune, aumentando a suscetibilidade para infecções, doenças autoimunes e câncer. Porém, nos estudos de Crescencio *et al.* (2018) e Moro *et al.* (2018) a quinta década de vida foi mais acometida pelo carcinoma epidermóide oral.

Sabe-se que grande parte da população regional é faioderma, o que justifica o fato da maioria dos pacientes, avaliados neste estudo, apresentarem essa cor de pele. Para Queiroz (2018) e Andrade, Santos e Oliveira (2015), indivíduos classificados como não brancos (faiodermas e melanodermas) representavam a maior parte da amostra. Porém, outros estudos relataram que os leucodermas são os mais acometidos (Hoff; Silva; Carli, 2015; Fernandes *et al.*, 2017).

Quanto aos hábitos de vida, na grande maioria dos casos houve o relato do uso associado de mais de um fator de risco, sendo estes o álcool e o tabaco. Este consumo concomitante ao longo dos anos tende a aumentar 15 vezes o risco de câncer. No estudo realizado por Brito *et al.* (2018), boa parte dos indivíduos também fez o uso associado das duas drogas, porém houve maior prevalência do consumo do tabaco isolado.

Em relação ao grau de diferenciação dos tumores houve nesta pesquisa maior prevalência da gradação histológica moderada, corroborando com o estudo de Moro *et al.* (2018). Porém, existem outros relatos na literatura para o predomínio da gradação histológica bem diferenciada (Crescencio *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2019). Quanto maior a diferenciação histológica maior a semelhança com o epitélio escamoso oral, portanto melhor o prognóstico (Bonhin *et al.*, 2014).

De acordo Troeltzch *et al.* (2014) a maioria dos casos de carcinoma epidermóide acometeu a língua, seguido do assoalho bucal e lábio inferior, corroborando com as localizações mais frequentes deste estudo, já que os sítios anatômicos língua e assoalho obtiveram valores de incidência muito próximos. Na região de língua e assoalho bucal, o carcinoma epidermóide assume um comportamento mais agressivo. Isso se deve às suas características anatomofisiológicas, uma vez que apresentam abundância em fibras musculares e redes linfáticas, facilitando a difusão e consequente metástase do tumor para linfonodos regionais ou a distância, o que acarreta em um pior prognóstico (Rodrigues *et al.*, 2014).

No sistema de estadiamento clínico TNM, a doença pode ser localizada (estágios I e II) ou avançada (estágios III e IV), quanto maior a classificação do estadiamento, pior o prognóstico (Rivera; Venegas, 2014). Os resultados desta pesquisa, com relação ao estadiamento clínico dos tumores, demonstraram que existe relação estatisticamente significativa entre os níveis de classificação do Sistema TNM e o tipo de tratamento escolhido para o paciente, assim como também para os índices de mortalidade pela doença. O grupo de pacientes com tumores classificados em estágios III e IV precisaram receber mais de uma modalidade de tratamento, e ainda apresentaram maior número de óbitos. A partir do estadiamento do tumor pode-se selecionar o tratamento, orientar os cuidados clínicos, comunicar o prognóstico e desenvolver políticas públicas de saúde (O'Sullivan, Brierley, Gospodarowicz, 2015; Piñeros *et al.*, 2017).

Segundo Sankaranarayanan *et al.* (2014) e Goldenberg *et al.* (2015) os estágios mais avançados do tumor são agressivos e necessitam de um tratamento integrado com cirurgia, radioterapia, com ou sem quimioterapia. Isso reafirma os achados deste estudo, que demonstraram que mais de uma modalidade de tratamento foi indicada para tumores em estágios III e IV.

A sobrevida dos pacientes com câncer oral é influenciada pelo tempo entre o diagnóstico e tratamento (McDonald *et al.*, 2014), o que reflete os dados desta pesquisa, onde se observou maior índice de mortes em pacientes diagnosticados nos estágios mais avançados (estágios III e IV). Esses achados reforçam que o diagnóstico precoce é o meio mais eficaz que se dispõe para melhorar o prognóstico do câncer e consequentemente aumentar a taxa de sobrevida (Bonfante *et al.*, 2014).

Foi observado neste estudo que o diagnóstico ocorria tardiamente, resultando em estágios mais avançados de CEC, muitas vezes devido a lesão ser assintomática, a falta de conhecimento do paciente/profissional, dificuldade no acesso aos serviços de saúde, meios de diagnóstico e terapêuticas limitadas, contribuindo para um prognóstico desfavorável (Joshi *et al.*, 2014). O diagnóstico precoce e a identificação dos fatores de risco são fundamentais para o curso da doença, uma vez que nos estágios iniciais o tratamento é mais simples e efetivo, o que resulta num melhor prognóstico e maior sobrevida (Gilyoma *et al.*, 2015).

No que tange às limitações encontradas neste estudo, destaca-se a exclusão de muitos pacientes da pesquisa motivada por ausência de informações em alguns prontuários médicos e odontológicos, além do difícil acesso aos prontuários médicos digitalizados. Isso reforça a importância do preenchimento adequado dos prontuários, principalmente em se tratando de um Centro de Referência situado em instituição de ensino. Estudos epidemiológicos como este proporcionam o reconhecimento do perfil epidemiológico da população local acometida por carcinoma epidermóide e possibilitarão a instituição de medidas de prevenção e promoção de saúde para a população em geral.

5. Conclusão

Este estudo mostrou que a maior parte dos indivíduos acometidos pelo carcinoma epidermóide, na população investigada, são idosos, com hábitos de vida deletérios, em estágios mais avançados da doença no momento do diagnóstico e consequentemente submetidos à terapias mais agressivas.

Sugerem-se que sejam feitos novos estudos sobre o tema em questão, incluindo outras variáveis não consideradas no presente estudo e, também que se façam estudo utilizando outras metodologias como a dos estudos de caso, pesquisas em campo, pesquisas de revisão literária e outros de modo a enriquecer o saber da sociedade sobre este importante assunto.

Referências

- Amorim, M. C., Silva Leite, I., Borges, D. et al. (2019). Sobrevida de adultos jovens com carcinoma de células escamosas oral em uma população do Brasil. *Rev. salud pública*. 21(5). <https://doi.org/10.15446/rsap.v21n5.76193>
- Andrade, J. O. M., Santos, C. A. S. T. & Oliveira, M. C. (2015). Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do nordeste do Brasil. *Rev. bras. epidemiol.* 18(4). <https://doi.org/10.15446/rsap.v21n5.76193>.
- Bonhin, R. G., Carvalho, G. M., Guimarães, A. C., et al. (2014). Histologic correlation of expression of Ki-67 in squamous cell carcinoma of the glottis according to the degree of cell differentiation. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 80(4), 290-95.
- Bonfante, G. M., Machado, C. J., Souza, P. E. et al. (2014). Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. *Cad Saude Publica*. 30(5), 983-97.
- Braakhuis, B. J. M., Leemans, C. R., & Visser, O. (2014). Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncology*. 50(7), 670-75.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). TNM Classification of Malignant Tumours. Oxford, UK; Hoboken, NJ: Union for international cancer control.
- Brito, R. T., Perazzo, M. F., Peixoto, T. S., et al. (2018). Profile of patients and factors related to the clinical staging of oral squamous cell carcinoma. *Rev. salud pública*. 20(2).
- Crescencio, L. R., Rangel, C. E. S., Tucci, R., et al. (2018). Análise do perfil sociodemográfico e clinicopatológico de 116 casos de carcinoma espinocelular bucal da cidade de nova Friburgo. *Rev. Bras. Odontol.* 75(2), 118.
- El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., et al. (2017). WHO Classification of Head and Neck Tumours. 9(4), 348.

- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: main sources, methods and standards in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 136, 359-86.
- Fernandes, V. S., et al. (2017). Recidiva de carcinoma espinocelular de lábio: relato de caso. *Arch Health Invest*. 6(2), 228.
- Gilyoma, J. M., Rambau, P. F., Masalu, M., et al. (2015). Head and neck cancers: a clinico-pathological profile and management challenges in a resource-limited setting. *BMC Res Notes*. 8:772.
- Goldenberg, D., Mackley, H., Koch W., et al. (2014). Age and stage as determinants of treatment for oral cavity and oropharyngeal cancers in the elderly. *Oral oncology*. 50(10), 976-982.
- Guimarães, E. P. (2014). Análise da expressão imunistoquímica da cdcina D1 e do Ki-67 no carcinoma de células escamosas de língua. 84f. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas). Alfenas, MG: Universidade Federal de Alfenas.
- Hoff, K., Silva, S. O., Carli, J. P. (2015). Levantamento epidemiológico das lesões bucais nos pacientes atendidos nas clínicas da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. *RFO*. 20(3), 319-324.
- Joshi, P., Nair, S., Chaturvedi, P., et al. (2014). Delay in seeking specialized care for oral cancer: experience of a tertiary cancer center. *Indian J Cancer*. 51(2), 95-7. doi:10.4103/0019-509X.137934.
- Kumar, G. K., Abidullah, M., Elbadawi, L., et al. (2019). Epidemiological profile and clinical characteristics of oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma: A pilot study in Bidar and Gulbarga Districts, Karnataka, India. *J Oral Maxillofac Pathol*. 23(1), 90-96.
- Lingen, M. W., Abt, E., Agrawal, N. et al. (2017). Therapeutic schemes based on oral assessment of a malignant cavity disease in the oral cavity. *O Journal of the American Dental Association*. 148, 712-27.
- McDonald, J. T., Johnson-Obaseki, S., Hwang, E. et al. (2014). The relationship between survival and socio-economic status for head and neck cancer in Canada. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 43, 2-6.
- Moro, J. S., Maroneze, M. C., Ardenghi TM, et al. (2018). Câncer de boca e orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevida. *Einstein*. São Paulo. 16(2), 1-5.
- O'Sullivan, B., Brierley, J. D., & Gospodarowicz, M. K. (2015). Prognosis and classification of cancer. Manual of clinical oncology. Oxford: John Wiley and Sons.
- Patasz, P., Tuskasz, A., Górska-Chrzastek, M., et al. (2017). Contemporary Diagnostic Imaging of Oral Squamous Cell Carcinoma - A Review of Literature. *Pol J Radiol*. 82, 193-202. doi:10.12659/PJR.900892.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Piñeros, M., Znaor, A., Mery, L. et al. (2017). Global cancer surveillance framework within noncommunicable surveillance Disease: Make the case for population-based cancer records. *Epidemiol Rev*. 39, 161-69.
- Qualliotine, J. R., Califano, J.A., Li, R. J. et al. (2017). Human papillomavirus tumor status is not associated with a positive depression screen for patients with oropharyngeal. *J Laryngol Otol*. 131(9), 760-767.
- Queiroz, S. I. M. L. (2018). Sobrevida e fatores prognóstico do Carcinoma Epidermóide de Boca e Orofaringeo: análise de 1776 casos. 69f. Tese (Doutorado em Patologia Oral). Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte-Centro de Ciências da Saúde.
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 9, 11884-94.
- Rivera, C., & Venegas, B. (2014). Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett*. 8, 7-11.
- Rodrigues, E. A. (2016). Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. *Rev Assoc Pau Cir Dent*. 70(2):156-63.
- Rodrigues, P., Miguel, M., Bagordakis, E. et al. (2014). Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: a retrospective study of 202 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 43(7):795-801.
- Sankaranarayanan, R., Ramadas, K., Amarasinghe, H. et al. (2015). Oral cancer: Prevention, early detection, and treatment. *Disease Control Priorities*. 3, 85.
- Silva, R. M. A., Bezerra, V. M., & Medeiros, D. S. (2019). Experimentação de tabaco e fatores associados entre adolescentes da zona rural de Vitória da Conquista, BA, Brasil. *Ciênc. saúde colet*. 24(2).
- Shao Hui Huang, M. D., & O'Sullivan, M. D. B. (2017). Overview of the 8th TNM Edition Classification for Head and Neck Cancer. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 18, 40. doi:10.1007/s11864-017-0484-y.
- Troeltzch, M., Knösel, T., Eichinger, C. et al. (2014). Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg*. 72, 1291-300
- Yamakawa, N., Kirita, T., Umeda, M. et al. (2019). Tumor budding and adjacent tissue at the invasive front correlate with delayed neck metastasis in clinical early-stage tongue squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 119, 370-378.