

**Características clínicas da metástase do carcinoma de células escamosas oral**

**Clinical characteristics of oral squamous cell carcinoma metastasis**

**Características clínicas de la metalasis del carcinoma de células escamamus orales**

Recebido: 06/10/2020 | Revisado: 08/10/2020 | Aceito: 09/10/2020 | Publicado: 11/10/2020

**Daniel Furtado Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3319-2996>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [furtado.ds@gmail.com](mailto:furtado.ds@gmail.com)

**Thyalle Laís Góis de Rezende**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8473-2564>

UNIFIP Centro Universitário, Brasil

E-mail: [thyalles@gmail.com](mailto:thyalles@gmail.com)

**Nathã Romulo Alves Barbosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3170-1737>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [barbosantt@gmail.com](mailto:barbosantt@gmail.com)

**Manuella Santos Carneiro Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0288-6218>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [manuellacarneiro@gmail.com](mailto:manuellacarneiro@gmail.com)

**Julierme Ferreira Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9025-5661>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [juliermerocha@hotmail.com](mailto:juliermerocha@hotmail.com)

**Eduardo Dias Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6321-4159>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [eduardo\\_ufpb@hotmail.com](mailto:eduardo_ufpb@hotmail.com)

**Fernando Martins Baeder**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7101-5689>

Universidade Cruzeiro do Sul, Brasil

E-mail: [fernandobaeder@uol.com.br](mailto:fernandobaeder@uol.com.br)

**Maria Sueli Marques Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0712-8456>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [msuelimarques@gmail.com](mailto:msuelimarques@gmail.com)

**Lino João da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5861-1339>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: [linoj@uol.com.br](mailto:linoj@uol.com.br)

**Willmar Cristians da Silva Pessoa Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7130-279X>

Mandalla Desenvolvimento Sustentável, Brasil

E-mail: [willmar.agenciamandalla@gmail.com](mailto:willmar.agenciamandalla@gmail.com)

**Ana Carolina Lyra de Albuquerque**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6532-5020>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [lina.lyra@gmail.com](mailto:lina.lyra@gmail.com)

**Resumo**

A incidência de câncer bucal no Brasil é considerada uma das mais altas do mundo, sendo considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço, excluindo-se o câncer de pele não melanoma. O carcinoma de células escamosas, também conhecido como carcinoma espinocelular, é o tipo mais comum e recorrente de câncer de boca, correspondendo a mais de 90% dos casos. A grande habilidade evolutiva do tumor cancerígeno reside no distanciamento do foco tumoral primário, devido à capacidade de disseminar-se nos outros órgãos e tecidos. Tal condição é chamada de metástase, especificamente quando as células cancerígenas encontram-se na corrente sanguínea ou nos vasos linfáticos e assumem uma postura evolutiva se alojando em diversas partes do corpo. Diagnosticar qualquer linfonodo ou metástase à distância do câncer de boca é muito importante para o prognóstico do paciente. O presente estudo trata-se de uma revisão literária, na qual tentamos explicar alguns conceitos clássicos e recentes da metástase do câncer oral, com o objetivo de prever a possibilidade de acontecimento em pacientes com carcinoma de células escamosas.

**Palavras-chave:** Neoplasias bucais; Carcinoma de células escamosas; Metástase.

### **Abstract**

The incidence of oral cancer in Brazil is considered to be one of the highest in the world, being considered the most common cancer of the head and neck region, excluding non-melanoma skin cancer. Squamous cell carcinoma, also known as squamous cell carcinoma, is the most common and recurrent type of oral cancer, accounting for more than 90% of cases. The great evolutionary ability of the cancerous tumor lies in the distancing from the primary tumoral focus, due to its ability to spread to other organs and tissues. Such a condition is called metastasis, specifically when cancer cells are found in the bloodstream or lymphatic vessels and assume an evolutionary posture lodging in different parts of the body. Diagnosing any lymph node or distant metastasis from oral cancer is very important for the patient's prognosis. The present study is a literary review, in which we try to explain some classic and recent concepts of metastasis of oral cancer, in order to predict the possibility of an event in patients with squamous cell carcinoma.

**Keywords:** Oral neoplasms; Squamous cell carcinoma; Metastasis.

### **Resumen**

La incidencia de cáncer oral en Brasil se considera una de las más altas del mundo, siendo considerado el cáncer más común de la región de cabeza y cuello, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. El carcinoma de células escamosas, también conocido como carcinoma de células escamosas, es el tipo de cáncer oral más común y recurrente y representa más del 90% de los casos. La gran capacidad evolutiva del tumor canceroso radica en el distanciamiento del foco tumoral primario, debido a su capacidad de diseminarse a otros órganos y tejidos. Tal condición se llama metástasis, específicamente cuando las células cancerosas se encuentran en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos y asumen una postura evolutiva alojándose en diferentes partes del cuerpo. El diagnóstico de cualquier ganglio linfático o metástasis a distancia de cáncer oral es muy importante para el pronóstico del paciente. El presente estudio es una revisión literaria, en la que intentamos explicar algunos conceptos clásicos y recientes de la metástasis del cáncer oral, para predecir la posibilidad de un evento en pacientes con carcinoma de células escamosas.

**Palabras clave:** Neoplasias bucales; Carcinoma de células escamosas; Metástasis.

## **1. Introdução**

A incidência de câncer bucal no Brasil é uma das mais altas do mundo, estando entre os cinco tipos de câncer mais recorrentes em homens e entre os doze que mais acometem mulheres, sendo considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço, excluindo-se o câncer de pele não melanoma. O Carcinoma de Células Escamosas (CCE), também conhecido como Carcinoma Espinocelular, é o tipo mais comum e recorrente de câncer de boca, correspondendo a mais de 90% dos casos (Oliveira et al., 2013); (Domingos, Passalacqua & Oliveira, 2014); (Volkweis et al., 2014); (INCA, 2017).

A grande habilidade evolutiva do tumor cancerígeno reside no distanciamento do foco tumoral primário, devido à capacidade de disseminar-se nos outros órgãos e tecidos. Tal condição é comumente chamada de metástase, especificamente quando as células cancerígenas se encontram na corrente sanguínea ou nos vasos linfáticos e assumem uma postura evolutiva se alojando em diversas partes do corpo. Em relação à metástase do CCE, essa acontece essencialmente a partir das condições dos linfonodos cervicais, tendo em vista que esta região é um dos sítios de atividade metastática (Governo do Estado de São Paulo, 2011); (Neville, Damm, Allen & Bouquot, 2009).

O câncer oral é considerado um problema de saúde pública. A principal razão para a morbidade e mortalidade de qualquer tipo de câncer é devido à metástase que ocorre como resultado da adaptação de células cancerígenas geneticamente instáveis em um ambiente propício ectópico. A metástase oral, apesar de incomum ou rara, representa cerca de 25% dos primeiros sinais de disseminação metastática. Diagnosticar qualquer linfonodo ou metástase à distância do câncer de boca é muito importante para o prognóstico do paciente (Rao, Patil, Sanketh & Amrutha, 2014).

O estudo das neoplasias malignas da boca e estruturas adjacentes é de extrema relevância na Odontologia devido à importância que o cirurgião-dentista representa no diagnóstico precoce e tratamento destas lesões. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura, explicando conceitos clássicos e recentes da metástase do câncer oral.

## **2. Metodologia**

O presente estudo trata-se de um estudo exploratório qualitativo, revisão literária, realizado a partir de buscas bibliográficas em bases de dados como Medline, Lilacs, Scielo, Google acadêmico, periódicos CAPES e livros, sendo incluídas publicações relevantes feitas

nas últimas décadas, em português e inglês. As palavras-chave utilizadas foram: Metástase do carcinoma oral e carcinoma de células escamosas. Foram selecionados artigos que estivessem de acordo com o tema da pesquisa e seus objetivos, abordando assuntos relacionados com a metástase do sítio oral para outras regiões do corpo. Por outro lado, não foram escolhidos aqueles artigos não condizentes com a temática estudada (Pereira et al., 2018).

### **3. Resultados e Discussão**

A cirurgia, juntamente com a quimioterapia e radioterapia, são as formas terapêuticas convencionais e frequentemente utilizadas para o tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, ainda sendo a cirurgia o primeiro método de tratamento (Machiels et al., 2014). Por caracterizar-se de complexidades desde o diagnóstico, o tratamento do câncer oral é interdisciplinar e multimodal e baseia-se em uma escolha entre a cirurgia, radioterapia e quimioterapia ou associação entre eles, dependendo de fatores como o local do tumor, estágio, tratamentos prévios, histopatologia e idade do paciente (Boyle et al., 1995); (Funk, Karnell, Robinson, Zhen, Trask & Hoffman, 2002).

A radioterapia após a cirurgia é um método comum para o câncer oral, geralmente não sendo realizada previamente a cirurgia porque poderia levar a fibrose dos tecidos, o que tornaria a remoção cirúrgica mais difícil. Grandes tumores primários e sinais de tumores adjacentes por invasão tecidual direciona o uso ou não da radioterapia, mas o pescoço é comumente tratado com radiação para evitar potencial metástase e recorrência (Spencer, Ferguson, Wiesenfeld, 2002).

A quimioterapia é um tratamento sistêmico que destrói células malignas, controlando o volume do tumor e reduzindo a chance de metástase. Geralmente não é utilizada sozinha para o câncer oral, podendo ser usada antes da cirurgia, com radioterapia, pós cirúrgica ou não (Specenier & Vermorken, 2009); (Calais, 1999). Nesta terapia há a possibilidade de prevenção das micrometástases precoces (Bernier & Bentzen, 2003).

Metástase significa a propagação de uma doença de um órgão para outro não diretamente ligado a ele. Células cancerosas entram nos canais vasculares ou linfáticos. A metástase começa a partir da separação das células cancerígenas do sítio primário, espalhando-se pelo tecido, afastando-se através da matriz extracelular, invadindo os vasos sanguíneos, fixando-se na microvasculatura e finalmente extravasando através da parede do vaso e proliferando no tecido receptor (Neville, Damm, Allen, Bouquot, 2009); (Irani, 2011); (Spano, Heck, De Antonellis, Christofori & Zollo, 2012).

A incidência de metástases à distância é influenciada pela localização do tumor primário, estágio inicial T e N da neoplasia e pela presença ou ausência de controle regional acima da clavícula. Pacientes com doença nodal avançada apresentam alta incidência de metástases à distância, particularmente na presença de invasão da veia jugular ou extensa doença de tecidos moles no pescoço (Ferlito, Shaha, Silver, Rinaldo & Mondin, 2001).

Os caminhos de disseminação e metástase estão diretamente relacionados ao tamanho do tumor e à sua localização. Por conseguinte, a progressão metastática do CCE de cabeça e pescoço possui sítios frequentemente relacionados aos pulmões, fígado, ossos e linfonodos cervicais, havendo uma maior prevalência percentual aos pulmões e linfonodos cervicais (Zender & Petruzzelli, 2005); (Takahashi et al., 2014).

A dinâmica de metástase das células tumorais é multivariada, por exemplo, o linfonodo sentinela que se tornou alvo de pesquisa nos últimos anos trata-se do primeiro linfonodo cervical atingido por células fenotípicas alteradas. Anteriormente, realizava-se esvaziamento cervical total para o tratamento de metástase em linfonodos. Os avanços na pesquisa dos linfonodos sentinela tornou possível extrair o linfonodo primário afetado, evitando-se comorbidades dos antigos processos. Os avanços acerca do conhecimento da drenagem linfática possibilitaram uma abordagem mais seletiva da metástase (Kovács et al., 2005); (Liu, Wang, Yang & Peng, 2017).

A disseminação extracapsular dos linfonodos metastáticos do carcinoma oral é o preditor prognóstico mais significativo de um resultado ruim do tratamento (Michikawa, Izumo, Sumino, Morita, Ohyama, Michi & Uzawa, 2018). Estudo clássico avaliou a espessura do tumor (TT), que pode ser considerado um parâmetro objetivo da profundidade de invasão no tecido conjuntivo. A crescente profundidade da invasão e a proliferação microvascular causada pelo crescimento neoplásico podem determinar a proximidade dos vasos sanguíneos e linfáticos, facilitando assim a capacidade do tumor de metastatizar, sendo mais difícil a formação de êmbolos tumorais nos vasos linfáticos de pequeno calibre de áreas superficiais do que nos linfáticos mais largos de tecidos mais profundos (DiTroia, 1972).

O CCE apresenta evolução locorregional, com envolvimento frequente no pescoço. Um número significativo de estudos tem sido realizado para avaliar os parâmetros para o tratamento de pacientes com pescoço N0 com uma alta probabilidade de abrigar metástases no nódulo oculto. Muitos estudos têm indicado a profundidade de infiltração do tumor (ou espessura do tumor) como um dos critérios mais importantes na determinação do manejo adicional. Evidências crescentes na literatura mostram que a profundidade de infiltração do tumor é um parâmetro confiável para prever o envolvimento dos linfonodos regionais e a

sobrevida do paciente (Hegde, Roy, Shetty, Prasad & Shetty, 2017).

Em uma pesquisa, duzentos e oitenta e seis pacientes com diagnóstico de CCE foram submetidos à uma excisão e esvaziamento cervical primário. Objetivamente, para uma profundidade de invasão de 1 mm ou menos, não havia pacientes com um nódulo positivo. De 1,1 mm a 2mm de profundidade de invasão, houve 1 de 11 pacientes (9%) que tinham pelo menos 1 nódulo positivo. Em 2,1 mm a 3 mm, 5 de 25 pacientes (20%) tinham pelo menos 1 nódulo positivo, concluindo-se que a profundidade da invasão e a localização do tumor são duas importantes variáveis a considerar ao fazer recomendações de tratamento (Brockhoff, Kim, Braun, Skouteris, Helman & Ward, 2017).

O Carcinoma Espinocelular frequentemente faz metástase por linfonodos, sendo a via hematogênica menos comum. Há na literatura, casos raros de metástases menos comuns, como foi um caso de metástase em braço. Neste caso, após doze meses da cirurgia de ressecção do tumor, incluindo a reconstrução microvascular do maxilar inferior seguido de radioterapia adjuvante, o paciente foi admitido para remoção das placas de osteossíntese e durante o exame clínico foi detectado um tumor localizado no seu braço esquerdo. Segundo o paciente, o tumor havia demonstrado rápido crescimento. A ressonância magnética não conseguiu diferenciar entre um tumor de origem do tecido mole e uma metástase, logo, uma biópsia foi realizada e o exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de metástase do CCE, sendo necessária a observação detalhada pelo patologista nos casos em que trombos carcinomatosos em via hematogênica foram encontrados (Wurm et al., 2015).

Em uma pesquisa com 107 casos de metástase à distância onde 67 eram em homens e 36 em mulheres, a idade dos pacientes masculinos e femininos variou de 20 a 92 e de 6 a 79 anos, respectivamente, metástases de tecidos moles distantes ocorreram mais comumente no pulmão com 23 casos, seguidos pelo coração com 10 casos. A metástase para diferentes ossos ocorreu em 23 casos, com maior incidência para os ossos vertebrais em 11 casos. Em 8 casos, os tumores primários e secundários foram descobertos ao mesmo tempo. Em 16 casos, a metástase à distância ocorreu bilateralmente, e em 2 casos houve múltiplas metástases. Em 13 casos, a metástase à distância ocorreu no lado contralateral. Em 6 casos, a metástase à distância foi o primeiro sinal da presença de malignidade. Em 47 casos, a metástase à distância ocorreu em mais de um sítio, mais comumente no pulmão com 22 casos. O tipo histológico mais comum foi CEC com 55 casos de metástases de tecido mole e ameloblastoma com 23 casos de metástases ósseas de mandíbula. Além disso, houve 18 casos de metástase à distância dos tumores da glândula salivar menor da cavidade oral (Irani, 2016).

Takahashi et al. (2014) em seus estudos com 502 pacientes portando CCE de cavidade

oral, determinaram a presença de metástases à distância em 54 casos, incluindo metástases pulmonares e/ou ósseas, e concluíram que os principais fatores prognósticos para os pacientes com CCE foram a profundidade de invasão, a presença de metástases cervicais e neoplasias pouco diferenciadas.

O fator mais importante no prognóstico e definição do tratamento do câncer bucal é a presença de metástases cervicais, sendo que o manejo adequado destes linfonodos é de efetiva importância para o tratamento desta doença. Quanto maior for o estágio da classificação, pior será o prognóstico (Neville, Damm, Allen & Bouquot, 2009).

Em relação aos pacientes com CCE, para melhorar o prognóstico, é recomendada a excisão local extensa, retalho, esvaziamento cervical radical e quimiorradioterapia adjuvante para pacientes com maior probabilidade de sofrer recidiva (Wang, Zhang, Yue & Wang, 2013).

Pesquisas têm relacionado alguns fatores de risco à metástase de pacientes com CCE. Em uma revisão retrospectiva dos dados de pacientes submetidos à cirurgia primária no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo entre os anos de 2009 e 2015, verificou-se que de um total de 274 pacientes, a incidência de metástase à distância foi de 9,6%, sendo o pulmão o local mais comum. Observou-se na mesma pesquisa que o intervalo médio de tempo entre o tratamento cirúrgico e o diagnóstico de metástase à distância foi de 12 meses e na análise multivariada, invasão angiolinfática, metástase cervical contralateral, espessura tumoral maior que 25mm e recidiva loco-regional foram os únicos fatores de risco independentes para metástase à distância (Aires, Lin, Matos, Kulcsar & Cernea, 2017).

Retrospectivamente, um estudo avaliou a incidência de metástase à distância (DM) após tratamento cirúrgico, avaliando as relações multivariadas entre vários fatores de risco. De um total de 451 pacientes, 30 (6,7%) desenvolveram DM. No período de acompanhamento, a taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 76,2%. Os sítios de DM compreendiam os pulmões (80,0%), pele (13,3%), fígado (10,0%), osso (6,7%) e cérebro (3,3%). Neste estudo, encontrou-se a classificação T e classificação N, bem como o grau histológico como fatores de risco significativos associados o desenvolvimento do DM apenas na análise univariada, enquanto falha locorregional, metástases linfonodais múltiplas (mais de 4 nós) e disseminação extracapsular positiva foram identificados como sendo fatores de risco significativos com o desenvolvimento da DM na análise multivariada (Hasegawa et al., 2015).



#### **4. Considerações Finais**

O conhecimento sobre a evolução dos casos de CCE é de extrema relevância na odontologia devido à necessidade de acompanhamento dos casos diagnosticados e tratados pela oncologia. Neste trabalho, observou-se através dos relatos de pesquisa que a cirurgia, juntamente com a quimioterapia e radioterapia, são as formas terapêuticas convencionais e frequentemente utilizadas para o tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, a incidência de metástases à distância é influenciada pela localização do tumor primário, estágio inicial T e N da neoplasia e pela presença ou ausência de controle regional acima da clavícula. Os caminhos de disseminação e metástase estão diretamente relacionados ao tamanho do tumor e à sua localização. Atualmente é possível extrair o linfonodo primário afetado, evitando-se comorbidades. Os sítios mais comuns de metástase à distância são pulmonares e ósseos. Os principais fatores prognósticos para os pacientes com CCE são a profundidade de invasão, a presença de metástases cervicais e neoplasias pouco diferenciadas. A disseminação extracapsular positiva, presença de linfonodos múltiplos, metástases e diferenciação moderada ou fraca foram fatores prognósticos ruins. Deve-se realizar mais estudos para que se observe mais adequadamente a possibilidade de desfecho, metástase, dos carcinomas de células escamosas orais.

#### **Referências**

Aires, F. T., Lin, C. S., Matos, L. L., Kulcsar, M. A. V., & Cernea, C. R. (2017). Risk Factors for Distant Metastasis in Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Undergoing Surgical Treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2 79(6), 347-355.

Bernier, J., & Bentzen, S. (2003). Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: pioneering new opportunities in head and neck oncology. *Eur J Cancer*, 39, 560-571.

Boyle, P., et al. (1995) European School of Oncology Advisory Report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: oral carcinogenesis in Europe. *European Journal of Cancer: Oral Oncology*, 31, 75-85.

Brockhoff, H. C., Kim, R. Y., Braun, T. M., Skouteris, C., Helman, J. I., & Ward, B. B. (2017). Correlating the depth of invasion at specific anatomic locations with the risk for regional metastatic disease to lymph nodes in the neck for oral squamous cell carcinoma. *HEAD & NECK*, 39, (5), 974-979.

Calais, G., et al. (1999) Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 91, 2081-2086.

DiTroia, J. F. (1972). Nodal metastases and prognosis in carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am*, 5, (2), 333-42.

Domingos, P. A. S., Passalacqua, M. L. C., & Oliveira, A. L. B. M. (2014). Câncer bucal: um problema de saúde pública. *Rev. Odontol. Univ. Cid*, 26, (1), 46-52.

Ferlito, A., Shaha, A. R., Silver, C. E., Rinaldo, A., & Mondin, V. (2001). Incidence and Sites of Distant Metastases from Head and Neck Cancer. *ORL*, 63, 202-207.

Funk, G. F., Karnell, L. H., Robinson, R. A., Zhen, W. K., Trask, D. K., & Hoffman, H. T. (2002). Presentation, treatment and outcome of oral cavity cancer: a national cancer data base report. *Head Neck*, 24, (2), 165-80.

Governo do Estado de São Paulo (2011). Curso de especialização profissional de nível técnico de enfermagem-livro do aluno: oncologia. São Paulo: Fundap.

Hasegawa, T., et al. (2015) Risk Factors Associated with Distant Metastasis in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma *Otolaryngology. American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 152, (6), 1053–1060.

Hegde, P., Roy, S., Shetty, T., Prasad, B. R., & Shetty, U. (2017). Tumor Infiltration Depth as a Prognostic Parameter for Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Appl Basic Med Res*, 7, (4), 252–257.

Inca. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. (2017). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro.

Irani, S. (2016) Distant metastasis from oral cancer: A review and molecular biologic aspects. *J Int Soc Prevent Communit Dent*, 6, 265-71.

Irani, S. (2011). Metastasis to head and neck area: A 16-year retrospective study. *Am J Otolaryngol*, 32, 24-7.

Kovács, A. F., et al. (2005). Sentinel node biopsy as staging tool in a multimodality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132, (4), 570-6.

Liu, M., Wang, S. J., Yang, X., & Peng, H. (2017). Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *Plos one*, 12, (1).

Machiels, J. P., et al. (2014). Advances in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *F1000 Prime Reports*, 6, 44.

Michikawa, C., Izumo, T., Sumino, J., Morita, T., Ohyama, Y., Michi, Y., & Uzawa, N. (2018). Small size of metastatic lymph nodes with extracapsular spread greatly impacts treatment outcomes in oral squamous cell carcinoma patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47, (7), 830-835.

Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2009). *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3. Rio de Janeiro: Elsevier.

Oliveira, J. M. B., et al. (2013). Câncer de Boca: Avaliação do Conhecimento de Acadêmicos de Odontologia e Enfermagem quanto aos Fatores de Risco e Procedimentos de Diagnóstico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 59, (2), 211-218.

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM.

Rao, R. S., Patil, S., Sanketh, D. S., & Amrutha, N. (2014). Metastatic Tumors of the Oral Cavity. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 15, (2), 263-271.

Spano, D., Heck, C., De Antonellis, P., Christofori, G., & Zollo, M. (2012). Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*, 22, 234-49.

Specenier, P., & Vermorken, J. (2009). Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy. *Oral Oncol*, 45, 409-415.

Spencer, K. R., Ferguson, J. W., & Wiesenfeld, D. (2002). Current concepts in the management of oral squamous cell carcinoma. *Aust Dent J*, 47, 284-289.

Takahashi, M., et al. (2014). Clinicopathological analysis of 502 patients with oral squamous cell carcinoma with special interest to distant metastasis. *Tokai J Exp Clin Med*, 39, 178-185.

Volkweis, M. R., et al. (2014). Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer Bucal em um CEO. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac*, 14, (2), 63-70.

Wang, B., Zhang, S., Yue, K., & Wang, X. D. (2013). The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*, 32, (11), 614-8.

Wurm, et al. (2015). Case report: upper arm metastasis of an oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health*, 15, 22.

Zender, C. A., & Petruzzelli, G. J. (2005). Why do patients with head and neck squamous cell carcinoma experience distant metastases: can they be prevented? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 13, 101- 104.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Daniel Furtado Silva – 10%

Thyalle Laís Góis de Rezende -5%

Nathã Romulo Alves Barbosa -5%

Manuella Santos Carneiro Almeida – 10%

Julierme Ferreira Rocha – 10%

Eduardo Dias Ribeiro – 10%

Fernando Martins Baeder – 10%

Maria Sueli Marques Soares – 10%

Lino João da Costa – 10%

Willmar Cristians da Silva Pessoa Rodrigues – 10%

Ana Carolina Lyra de Albuquerque – 10%