

Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral

Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity

José Raphael de Moura Campos Montoro¹, Hilton Alves Hicz², Luiz de Souza³, David Livingstone⁴, Daniel Hardy Melo⁵, Rogério Costa Tiveron⁶, Rui Celso M Mamede⁷

Palavras-chave: análise de sobrevida, carcinoma de células escamosas, câncer oral, prognóstico.
Keywords: prognosis, carcinoma, oral cancer, squamous cell.

Resumo / Summary

Devido à incerteza da evolução do câncer oral é que os pesquisadores procuram fatores que possam influenciar no prognóstico. **Objetivo:** Avaliar em pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral variáveis que possam influenciar no tempo de sobrevida. **Materiais e Métodos:** Analisados dados de 45 pacientes no período de Janeiro de 2001 a Janeiro de 2006. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e para compará-las os testes de log-rank e o modelo de regressão de Cox. Desenho do Estudo: Análise retrospectiva. **Resultados:** A sobrevida global foi de 39% em 5 anos. Apenas as variáveis, metástase cervical ($p=0,017$), radioterapia pós-operatória ($p=0,056$) e margens comprometidas ($p=0,004$) tiveram significância estatística. A sobrevida foi menor em pacientes: com metástase cervical; com margens comprometidas e os submetidos à radioterapia pós-operatória, ou seja, nos tumores mais agressivos. Após ajustamento, a radioterapia não mostrou significância estatística. Provavelmente a sobrevida de 39% seja pelo elevado número de pacientes com metástase (52,2%) e pelo fato da amostra ser basicamente de cânceres de língua e assoalho (82%), os de controle mais difícil. **Conclusão:** A metástase cervical e o comprometimento das margens cirúrgicas são os fatores prognósticos no carcinoma de cavidade oral que influenciaram na sobrevida.

Researchers have been looking for factors that can influence the prognosis of oral cancer, because its outcome is highly uncertain. **Aim:** To evaluate variables that can impact the survival rate of patients with squamous-cell carcinoma of the oral cavity. **Material and Methods:** Data analysis of 45 patients from January, 2001 to January, 2006. Survival rate curves have been estimated using the Kaplan-Meier method and they have been compared through the log-rank test and the Cox regression standard. Study design: Retrospective analysis. **Results:** Total five-year survival rate was of 39% for these patients. Only the neck metastases ($p=0.017$), postoperative radiotherapy ($p=0.056$) and diseased margin ($p=0.004$) variables had statistic relevance. Survival rate was lower in patients with neck metastases, margins involved and those who underwent postoperative radiotherapy, in other words, those with the most aggressive tumors. After adjustment, radiotherapy did not prove to be statistically relevant. It is likely that the survival rate of 39% was due to the high number of patients with metastasis (52%) and because the samples were mostly of tongue and mouth floor diseases (82%), which are the hardest to control. **Conclusion:** Neck metastases and diseased margins of oral cavity carcinomas are the prognostic factors that can most impact the survival rate.

¹ Pós-Graduando nível mestrado, Médico Assistente da Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

² Doutor, Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

³ Doutor, Professor Assistente do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

⁴ Mestre. Pós-graduando nível Doutorado, Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

⁵ Pós-graduando nível mestrado, Pós-graduando do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

⁶ Pós-graduando nível Doutorado, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

⁷ Doutor. Livre-docente, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Endereço para correspondência: José Raphael M. C. Montoro - Av. Rio Branco 1475 Salgado Filho Marília SP 17502-000.

E-mail: j.r.montoro@terra.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 3 de julho de 2007. cod.4642

Artigo aceito em 4 de novembro de 2007.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de boca e o de orofaringe são as neoplasias de cabeça e pescoço mais frequentes, com cerca de 390 mil novos casos por ano.¹ No Brasil, excluindo-se o câncer de pele, o câncer oral e o de orofaringe representam a quinta incidência entre os homens (9,2% dos casos de câncer) e a sétima entre as mulheres (3,6% dos casos)², o que corresponde, no total, a 6,7% de todos os casos de câncer, sendo que as regiões de maior incidência são o Sul e o Sudeste.^{2,3} A estimativa em 2007 é de 10,91 novos casos de câncer de boca para cada 100.000 homens e 3,58 para cada 100.000 mulheres.⁴ A taxa de incidência está aumentando e a OMS prevê a continuidade desse aumento nas próximas décadas.⁵ Dos tumores de boca, 95% são carcinomas espinocelulares (CEC) e os outros 5% correspondem a sarcomas, linfomas e tumores de glândulas salivares.

Apesar de todos os avanços no diagnóstico e, principalmente, na terapêutica, com técnicas cirúrgicas radicais, novas drogas quimioterápicas e radioterapia hiperfracionada e conformacional, o câncer de cavidade oral continua com um prognóstico desfavorável, com altas taxas de mortalidade. No Brasil, de 1979 a 1998, as taxas de mortalidade variaram entre 2,16 e 2,96 para cada 100.000 homens e entre 0,48 e 0,70 para cada 100.000 mulheres⁶ e o incremento da mortalidade tende a aumentar em uma taxa anual de 0,72%.⁷ Segundo Sessions et al., a sobrevida continua baixa, cerca de 48% (sobrevida global) e 57% (sobrevida específica para a doença) em 5 anos.⁸

O comportamento biológico do CEC de cavidade oral é incerto, pois há um grande número de tumores que em estágio inicial mostram um comportamento biológico agressivo com metástase regional precoce e morte. Ao contrário, tumores em estágio avançado podem lentamente metastatizar-se e esses pacientes, depois do tratamento, obtêm longos períodos livres de doença.

Devido a essa incerteza de evolução, os pesquisadores começaram a procurar fatores que pudessem influenciar o prognóstico. Esses fatores podem estar relacionados ao paciente (idade, sexo, raça, condições sócio-econômicas e hábitos, como tabagismo e etilismo), ao tumor (sítio, estágio, espessura do tumor, histopatologia e expressão de certos marcadores moleculares) e ao tratamento (tipo de tratamento, terapia adjuvante). O estudo desses fatores prognósticos visa a um melhor entendimento do comportamento biológico do tumor, com isso, será possível traçar uma estratégia específica de tratamento para cada paciente, sendo que receberão tratamento mais agressivo aqueles que tiverem piores evoluções.

Sabe-se bem que a presença de metástase cervical é o fator mais importante para o prognóstico em CEC de cavidade oral, provocando uma redução de 50% na

sobrevida dos pacientes.^{9,10} O estadiamento TNM, o grau histológico, as margens de segurança, entre outros fatores para prognósticos têm papel incerto. Até o estadiamento TNM (ferramenta usada para indicar o prognóstico), de acordo com alguns estudos, não é capaz de prever o comportamento biológico individual. O grau histológico tem valor prognóstico controverso¹¹, existindo, no entanto, trabalhos que mostram que o carcinoma pouco diferenciado é mais propenso a gerar metástase cervical, a ter maior probabilidade de apresentar margens comprometidas e a associar-se à diminuição na sobrevida.¹² Em relação às margens, há muita controvérsia na literatura.

O objetivo deste trabalho é avaliar, em pacientes com CEC de cavidade oral, as variáveis relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento que influenciam o tempo de sobrevida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Foram revistas as informações de 45 pacientes com CEC primário de cavidade oral, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2006, pertencentes ao “Banco de Amostras da Cirurgia de Cabeça e Pescoço” (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, processo CEP nº 9371/2003). Foram analisados os dados do paciente (idade, sexo, tabagismo e etilismo), do tumor (sítio, estágio TNM, grau de diferenciação, invasão vascular, linfática e perineural, infiltrado inflamatório peritumoral), do tratamento (status da margem e radioterapia pós-operatória) e da evolução. Não foi possível separar os pacientes que foram a óbito pela doença, dos que foram a óbito por outras causas, por isso a sobrevida calculada foi somente a sobrevida global e não a sobrevida específica para a doença.

Foram incluídos os pacientes com CEC primário de cavidade oral tratados inicialmente com cirurgia curativa na instituição, com material biológico coletado durante a cirurgia e armazenado, com seguimento e dados histológicos documentados e armazenados no banco de dados do Projeto Genoma. Foram excluídos pacientes com tumor de lábio e pacientes que perderam o seguimento neste período.

Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico do tumor foi realizado através de exame clínico, seguido por uma biópsia da lesão com exame anatomopatológico. A tomografia computadorizada foi realizada para avaliação da extensão do tumor e da presença de nódulos cervicais. Todos os pacientes foram estadiados segundo os critérios da International Union Against Cancer (UICC) de 2002.

Tratamento e Seguimento

Todos os pacientes foram submetidos à ressecção

cirúrgica da lesão primária com margens de segurança, com o intuito curativo. Em relação ao pescoço, foram submetidos ao esvaziamento cervical de necessidade quando apresentavam sinais clínicos ou radiológicos da presença de metástase cervical, e os pacientes que apresentavam de T2 a T4, sem metástase cervical, foram submetidos a esvaziamentos eletivos. Os pacientes que apresentavam tumores classificados como T4 ou que no exame histopatológico apresentavam margens comprometidas, invasão angiolímfática ou perineural ou metástase linfonodal, foram submetidos à radioterapia pós-operatória. Depois do tratamento, os pacientes retornavam no 1º, 3º, 6º e 12º meses, no primeiro ano e depois, de 6 em 6 meses.

Análise estatística

As curvas de sobrevida relativas a cada variável foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e o teste aplicado para compará-las foi o log-rank. O modelo de regressão de Cox foi utilizado para verificar o efeito de cada variável depois do ajustamento para os mesmos níveis das demais (Hosmer & Lemeshow, 1999).¹³

RESULTADOS

Descrição da amostra

A Tabela 1 apresenta a distribuição de frequências dos níveis de cada uma das variáveis, segundo o status vital do paciente. Para viabilizar a análise de sobrevida, os cinco níveis da variável subsítio foram agrupados em apenas três: assoalho, língua e outro (gengiva n=5, palato n=1, e retromolar n=2). Também, no grau de diferenciação, o grau pouco diferenciado, com apenas 2 pacientes, juntou-se ao moderadamente diferenciado. A idade apresentou média de 56,3 anos, com o desvio padrão de 10,3 anos, e os seguintes percentis: P25=52 anos, P50 (mediana)= 55 anos e P75= 63 anos, ou seja, 50% dos pacientes tinham entre 55 e 63 anos. Na análise de sobrevivência, a idade foi dicotomizada e teve como limite 60 anos.

As variáveis, sexo e tabagismo, tiveram concentrações de respostas em apenas um nível: 40 (88,9%) pacientes eram do sexo masculino e 39 (86,7%) pacientes eram fumantes. Em virtude disso, não se pode ter segurança quanto aos resultados dos testes que envolveram estas duas variáveis.

Estimativa das curvas de sobrevida

A curva de sobrevida global estimada pelo método de Kaplan-Meier e a sobrevida em 5 anos foi de 39% (Figura 1).

O teste log-rank, que testa o efeito de cada variável isoladamente no tempo de sobrevida, apresentou os seguintes fatores significantes: metástase cervical ($p=0,017$), radioterapia pós-operatória ($p=0,056$) e margens comprometidas ($p=0,004$). As demais variáveis apresentaram

valores de p maiores ou igual a 0,24. As probabilidades estimadas de sobrevida e respectivas curvas relativas a essas três variáveis são apresentadas nas Figuras 2, 3 e 4. Por exemplo, a Figura 2 mostra que a probabilidade estimada em sobreviver mais do que 9 meses foi de 95% (IC 95%: 68% -99%) para os pacientes que não têm metástase e 73% (IC 95%: 52% - 86%) para os que têm. Observou-se que a sobrevida foi menor em pacientes com metástase cervical submetidos à radioterapia pós-operatória e com margens comprometidas (Figuras 3 e 4). O resultado da radioterapia pode ser contraditório, pois se esperava um aumento de sobrevida com a sua aplicação. Porém, observou-se que dos 22 pacientes submetidos à radioterapia, 18 (81,8%) tinham metástase cervical, ou seja, eram os pacientes com tumores mais agressivos.

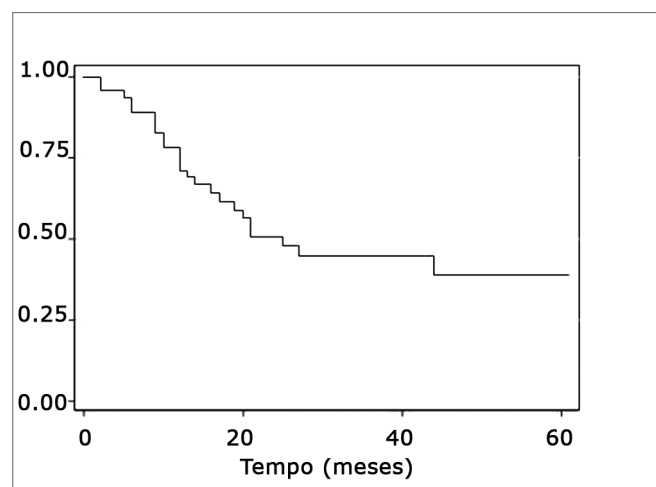


Figura 1. Representação gráfica da curva de sobrevida para pacientes com câncer de boca, estimadas pelo método de Kaplan-Meier.

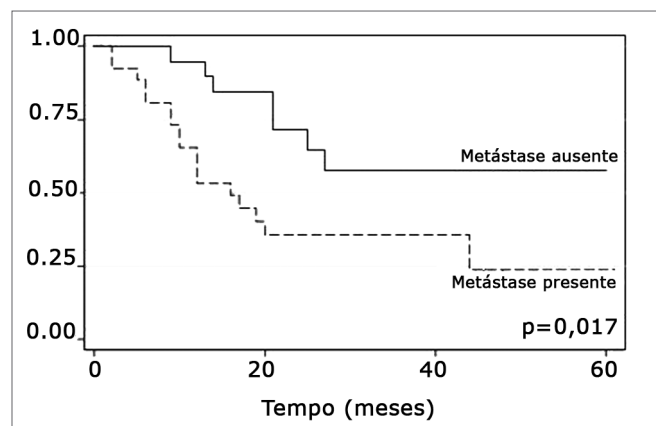


Figura 2. Representação gráfica das curvas de sobrevida para presença e ausência de metástase cervical, estimadas pelo método de Kaplan-Meier ($p=0,017$ segundo log-rank).

Tabela 1. Distribuição de freqüências das variáveis de 45 pacientes com câncer de boca operados, no período de 2001 a 2006, segundo o status vital.

Variável		Óbito		Não óbito		Total
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	22	55,0	18	45,0	40
Idade	Feminino	2	40,0	3	60,0	5
Tabagismo	³ 60 anos	7	46,7	8	53,3	15
Etilismo	< 60 anos	17	56,7	13	43,3	30
Subsítio	Sim	21	53,9	18	46,1	39
Estádio T	Não	3	50,0	3	50,0	6
Estádio N	Sim	18	58,1	13	41,9	31
Radioterapia pós - operatória	Não	6	42,9	8	57,1	14
Grau de diferenciação	Assoalho	10	55,6	8	44,4	18
Invasão vascular	Gengiva	2	40,0	3	60,0	5
Invasão linfática	Língua	11	57,9	8	42,1	19
Invasão perineural	Palato	0	0	1	100,0	1
Infiltrado Inflamatório peritumoral	Retromolar	1	50,0	1	50,0	2
Margens	T1	4	50,0	4	50,0	8
	T2	12	54,6	10	46,4	22
	T3	5	55,6	4	44,4	9
	T4	3	50,0	3	50,0	6
	N	17	65,4	9	34,6	26
	N-	7	36,8	12	63,2	19
	Sim	14	63,6	8	36,4	22
	Não	10	43,5	13	56,5	23
	Bem diferenciado	11	47,8	12	52,2	23
	Moderado	11	55,0	9	45,0	20
	Pouco diferenciado	2	100,0	0	0	2
	Presença	4	44,4	5	55,6	9
	Ausência	20	55,6	16	44,4	36
	Presença	5	55,6	4	44,4	9
	Ausência	19	52,8	17	47,2	36
	Presença	4	36,4	7	63,6	11
Ausência	20	58,8	14	41,2	34	
Intenso	1	20,0	4	80,0	5	
Moderado	6	66,7	3	33,3	9	
Ausente	17	54,8	14	45,2	31	
Comprometidas	11	78,6	3	21,4	14	
Livres	12	40,0	18	60,0	30	
Não avaliada	1	100,0	0	0	1	
Total		24	53,3	21	46,7	45

Efeito sob ajustamento

As variáveis: metástase, radioterapia e margens foram consideradas conjuntamente no modelo de regressão de Cox, para verificar o efeito de cada variável com as outras variáveis nos mesmos níveis. A radioterapia não mostrou significância ($p=0,816$), enquanto que a metástase ($p=0,002$) e as margens ($p<0,001$) apresentaram-se com fatores relevantes no tempo de sobrevivida dos pacientes.

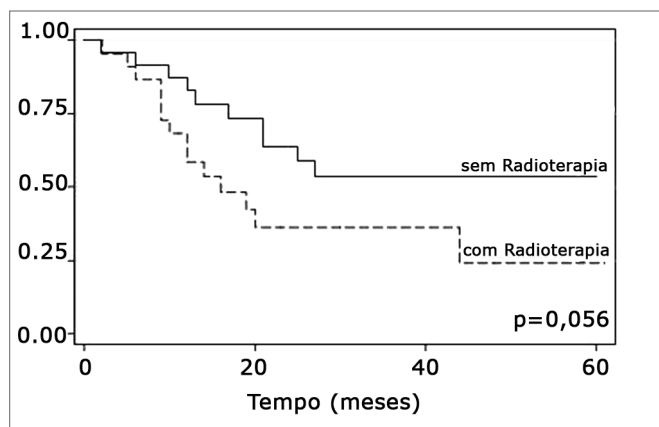


Figura 3. Representação gráfica das curvas de sobrevivida para realização ou não de radioterapia pós-operatória, estimadas pelo método de Kaplan-Meier ($p=0,056$ segundo log-rank).

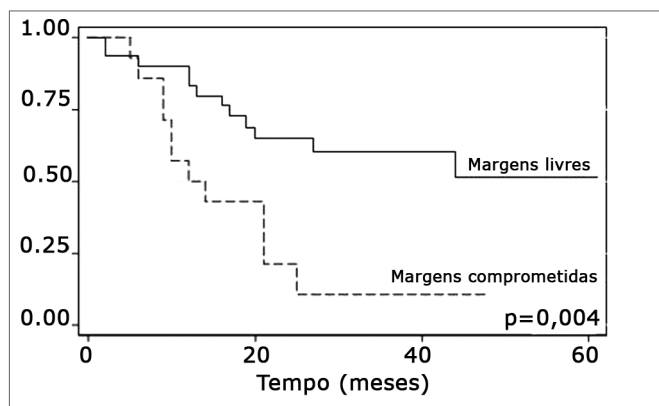


Figura 4. Representação gráfica das curvas de sobrevivida para margens livres e margens comprometidas, estimadas pelo método de Kaplan-Meier ($p=0,004$ segundo log-rank).

DISCUSSÃO

O CEC de cavidade oral apresenta pobre prognóstico com tendência à recidiva, tanto no sítio primário quanto no cervical. Na amostra desta pesquisa, observou-se 39% de sobrevivida em 5 anos, índice abaixo dos valores citados na literatura. Provavelmente haja esta sobrevivida pelo elevado número de pacientes com linfonodos metastáticos (52,2%) e pelo fato de a amostra se compor basicamente por cânceres de língua e assoalho (82%), reconhecidos como os de maior dificuldade para serem controlados.

Estes valores são diferentes da casuística de Sessions et al. em que apenas 26% dos pacientes tinham linfonodos metastáticos.⁸ Além disso, esta amostra apresentou 34,8% dos tumores classificados como T3/T4, enquanto que na de Sessions et al. havia apenas 26,5%.⁸ Além dessas desigualdades, acrescenta-se o fato do comportamento biológico do CEC de cavidade oral ser heterogêneo, dependendo de fatores ainda não bem conhecidos, tanto do hospedeiro quanto do tumor primário. Em publicação anterior, Figueiredo et al. demonstraram que os primeiros 15 tumores de cavidade oral dessa série apresentavam alta expressão do gene PRAME e que este se relaciona com a presença de metástase linfática.¹⁴

No presente trabalho não foi detectado nenhum fator relacionado ao paciente dentre os estudados que tenha influenciado a sobrevivida, pois idade, sexo, tabagismo e etilismo não tiveram significância estatística. Na literatura também não há consenso sobre a influência desses fatores, pois segundo EIBAND, não existe correlação entre idade, sexo e prognóstico,¹⁵ enquanto que o tabagismo e o etilismo são vistos como fatores de risco e não como fatores prognósticos.

Dentre os fatores relacionados ao tumor: o sub-sítio; o tamanho; o grau de diferenciação; o infiltrado inflamatório peritumoral; e a invasão vascular, linfática e perineural não tiveram significância estatística. Kademani et al. já mostraram que o sítio não influencia a sobrevivida, entretanto, para estes autores, o grau histológico é um fator prognóstico com significância estatística.¹² Nesta amostra, o grau histológico pode não ter influenciado a sobrevivida devido ao limitado número de casos de carcinoma indiferenciado (somente 2). Também não existe consenso na literatura se a invasão vascular, linfática e perineural pela neoplasia diminuiu a sobrevivida.¹⁶ As diferentes conclusões podem ser justificadas pela sensibilidade do método escolhido para detectar a invasão (imunohistoquímica muito mais sensível que hematoxilina - eosina) e, também, pela atenção e esmero do patologista em detectar tal invasão.

A metástase cervical foi o único fator relacionado com o tumor que mostrou diminuir a sobrevivida nesta amostra ($p=0,017$), confirmando as informações da maioria dos estudos publicados na literatura.^{9,10} É importante salientar que nesta amostra, a presença de metástases cervicais foi de 57,7% nos cânceres da cavidade oral.

Os fatores relacionados ao tratamento, como as margens cirúrgicas comprometidas e a aplicação de radioterapia complementar, mostraram impacto na sobrevivida. A confirmação de que a margem tem relação com a sobrevivida é de muita importância, já que o seu comprometimento pode ser evitado com ressecções mais amplas, porém, segundo Mistry et al., esta incumbência não é fácil de ser detectada, pois esses autores constataram que as medidas da mucosa livre de doença, obtidas durante o ato cirúrgico diminuíram em até 23% depois da

cirurgia, principalmente entre os tumores T1/T2.¹⁹ Spiro et al. observaram um aumento na recidiva local em pacientes com margens comprometidas, porém sem alteração da sobrevida global.¹⁸

A presença de margens comprometidas, estatisticamente significantes ($p=0,004$ nesta amostra), está em concordância com Sessions et al. ao demonstrarem que o comprometimento das margens diminuiu a sobrevida livre de doença, porém, esses mesmos autores verificaram que quando os pacientes com margens comprometidas eram submetidos à radioterapia pós-operatória, havia um aumento significativo na sobrevida específica para a doença.⁸ Chao et al. também evidenciaram bons resultados no tratamento radioterápico pós-operatório de pacientes com margens comprometidas, pois este grupo de pacientes teve a mesma sobrevida e controle local que os pacientes com margens livres, diferentemente deste estudo, em que a radioterapia pós-operatória não melhorou a sobrevida.¹⁷ Para outros autores, esta significância também não foi observada (Kademi et al.).¹²

A realização da radioterapia pós-operatória ($p=0,056$) mostrou um efeito contrário pelo teste log-rank, isto é, os pacientes que fizeram radioterapia tiveram menor sobrevida. Contudo, depois de se considerar conjuntamente a radioterapia, a metástase cervical e as margens comprometidas no modelo de regressão de Cox, a radioterapia não mostrou significância ($p=0,816$), ao passo que as outras variáveis mantiveram uma significância estatística. Provavelmente este fato se confirme devido aos critérios de indicação, ou seja, somente os tumores mais agressivos receberam radioterapia no pós-operatório. Além da agressividade dos tumores, o emprego da irradiação deve ser muito ponderado, pois segundo Brandwein-Gensler et al., a radioterapia somente tem valor se aplicada em casos de alto risco de recidiva, ou seja, com margem realmente positivas.²¹

Ao contrário do trabalho de Ord et al., em que a equipe contava com apenas um cirurgião para diminuir as influências,²⁰ neste estudo, pelo fato de a Instituição ser formadora de residentes, vários cirurgiões participaram do trabalho.

A avaliação molecular poderá fornecer informações adicionais sobre o tumor, para isso, o grupo de estudo denominado Gencapo, ao contabilizar os tumores de várias instituições, poderá, em um futuro breve, trazer dados importantes que poderão indicar o melhor tratamento para cada caso.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir, neste estudo, que a metástase cervical dos CEC de cavidade oral (fator prognóstico relacionado com o tumor) e o comprometimento das margens da ressecção cirúrgica (relacionado ao tratamento) influenciaram a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. Lyon: IARC Press; 2003.
2. Wunsch Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol* 2002;38:737-46.
3. Ministério da Saúde; Secretária de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Registro Hospitalar de Câncer: dados dos hospitais do INCA, relatório anual 1994/1998. Distribuição dos casos de câncer por localização topográfica, segundo o sexo. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
4. Ministério da Saúde; Secretária de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer; Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005.
5. Bettendorf O, Piffkò J, Bänkfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol* 2004; 40:110-9.
6. Ministério da Saúde; DATASUS, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema de Informações sobre Mortalidade. In: Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre o câncer de boca. Rio de Janeiro: INCA; 2002. p. 8-9.
7. Biazevic MGH, Castellanos RA, Antunes JLF, Michel-Crosato E. Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. *Cad Saúde Pública* 2006;22(10):2105-14.
8. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002;112:616-25.
9. Shah J. Cervical lymph node metastasis, its diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Oncology* 1990;4:61.
10. Grandi C, Allosio M, Moglia DEA. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications. *Head Neck Surg* 1985;8:67.
11. Odell E, Jani P, Sherriff M. The prognostic value of individual grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. *Cancer* 1994;74:789.
12. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1599-605.
13. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis*. New York: Wiley; 1999.
14. Figueiredo DLA, Mamede RCM, Protosiqueira R, Neder W, Zago MA. Expression of cancer testis antigens in head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;28:614-9.
15. Eiband JD, Elias EG, Suter CM, Gray WC, Didolkar MS. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1989;158:314-31.
16. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:354-9.
17. Chao KSC, Emami B, Akhileswaran R, Simpson J, Spector G, Sessions D. The impact of surgical margin status and use of an interstitial implant on T1, T2 oral tongue cancers after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1039-43.
18. Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999 Aug;408-13.
19. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol* 2005;91:131-3.
20. Ord RA, Kolokythas A, Reynolds MA. Surgical salvage for local and regional recurrence in oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1409-14.
21. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol* 2005;29:167-78.