

## 2. CÂNCER DE BOCA: aspectos atuais no Brasil e na Índia

*Felipe Paiva Fonseca  
Raghu Radhakrishnan  
Bruno Augusto Benevenuto de Andrade  
Ricardo Santiago Gomez*

Em 2015, o câncer representava a primeira ou segunda causa de mortes em pessoas com menos de 70 anos de idade em 91 de 172 países, podendo se tornar a principal barreira para o crescimento da expectativa de vida em todos os países do mundo no século XXI. Recentemente, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC) publicou seus novos resultados sobre as taxas de incidência e mortalidade de 36 tipos diferentes de câncer ao redor do mundo, demonstrando que para o ano de 2018 foram estimados 18.078.957 novos casos e 9.555.027 mortes. O câncer de pulmão e o de mama representam os subtipos mais frequentes, respondendo cada um por 11,6% de todos os casos diagnosticados, sendo seguidos pelo câncer de próstata (7,1%) e o câncer de cólon (6,1%). Os dados publicados pela IARC evidenciam que há um rápido crescimento nos índices epidemiológicos do câncer

ao redor do mundo; entretanto, as razões exatas para justificar esta tendência de crescimento são complexas e provavelmente refletem o efeito de inúmeras variáveis, destacando-se o efeito causado pelo envelhecimento e crescimento populacional, assim como mudanças na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco para os diferentes tipos de câncer, muitos dos quais estão associados com os vários padrões de desenvolvimento socioeconômico regionais (BRAY *et al.*, 2018).

O câncer de boca responde por 2% do número total de casos estimados, o que representa 354.864 novos casos para 2018 e uma expectativa de 177.384 mortes. Este estudo da IARC aponta ainda o câncer de boca como sendo a principal neoplasia maligna diagnosticada em países do Sudoeste asiático (BRAY *et al.*, 2018). A Índia representa um dos países com maior número absoluto e relativo de casos de câncer de boca no mundo, sendo que o Paquistão e o Sri-Lanka também compartilham desta alta incidência, e, além disso, nestes dois países a doença representa a neoplasia maligna mais comum entre os homens (MIRANDA-FILHO; BRAY, 2020). No contexto latino-americano, o Brasil é o país com maior incidência de câncer de boca (CURADO *et al.*, 2016). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o período de 2018/2019 a ocorrência de 14.700 novos casos, representando a quinta neoplasia maligna mais comum entre os homens (INCA, 2020). Entretanto, apesar do grande número estimado pelo INCA, devido à existência de inúmeras limitações nos bancos de dados institucionais e governamentais atualmente disponíveis, acredita-se que este número de casos esteja sendo subestimado, não apenas no Brasil como também em todos os demais países da América do Sul que foram avaliados (CURADO *et al.*, 2016).

O carcinoma espinocelular (CEC) corresponde ao subtipo microscópico mais comum de câncer de boca, representando aproximadamente 95% de todos os casos de neoplasias malignas

diagnosticadas nesta região anatômica. Os demais 5% correspondem a tumores malignos derivados de glândulas salivares, linfomas/leucemias, de natureza odontogênica, derivados de estruturas mesenquimais como nervos, vasos sanguíneos, ossos, adipócitos etc., e também casos de disseminação metastática originados de outros sítios distantes, com especial destaque para o câncer de próstata e de mama (PENG *et al.*, 2016).

A etiologia do CEC de boca está fortemente associada a hábitos socioculturais de risco e exposição a fatores predisponentes. O uso do tabaco nas suas mais variadas formas é sabidamente o principal fator etiológico da doença, sendo que o cigarro comum representa o mais importante fator de risco associado ao desenvolvimento do CEC oral nos países ocidentais, incluindo o Brasil. Na América do Norte, em especial em alguns estados dos EUA, o uso do tabaco sem fumaça, que é mascado e mantido próximo à mucosa da região de vestibulo bucal, faz com que haja uma maior incidência de CEC verrucoso, um subtipo menos agressivo da doença, e com que a região de deposição do tabaco sem fumaça seja a mais acometida pelo câncer de boca nessas regiões geográficas. Nos países asiáticos, com especial destaque para a Índia, há uma forte e precoce exposição ao tabaco por meio do uso do betel; os indivíduos combinam a noz de areca, com cal hidratada e tabaco enrolados em folhas de betel, o que é mascado por longos períodos. Esta exposição sistemática ao tabaco desde idades muito precoces faz com que a Índia tenha os maiores índices de CEC de boca juntamente com seus vizinhos Paquistão, Taiwan e Sri-Lanka (GUHA *et al.*, 2014).

O álcool tem sido estudado extensivamente quanto ao seu papel iniciador da carcinogênese oral; entretanto, as evidências mais atuais apontam para um papel promotor, no qual este agente potencializa significativamente o efeito carcinogênico do tabaco quando utilizados em combinação, fazendo com que os pacientes tenham até 10 vezes mais risco de desenvolver CEC

oral do que os pacientes não expostos a estes fatores etiológicos (MIRANDA-FILHO; BRAY, 2020).

Mais recentemente, ao longo das últimas três décadas, a importância do papilomavírus humano (HPV), em especial os subtipos de alto risco 16 e 18, tem sido fortemente estudada no que diz respeito à sua participação no desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. Apesar de a associação deste vírus estar muito clara com o câncer cervical e agora com o CEC de orofaringe, casos acometendo a cavidade oral são muito raros, e uma relação de causa e efeito entre a presença do HPV e o surgimento do CEC oral ainda não foi possível de ser determinada. De forma semelhante, é importante ressaltar a diferença etiológica que existe com o CEC de lábio, cuja origem está relacionada com a exposição crônica de trabalhadores de pele branca aos raios ultravioleta. Vale ressaltar, entretanto, que alguns indivíduos possuem condições sistêmicas que os tornam mais susceptíveis ao desenvolvimento do CEC oral, por exemplo, pacientes acometidos pela Anemia de Fanconi e aqueles diagnosticados com a Síndrome de Peutz-Jaeger.

O CEC de cavidade oral pode estar associado com o desenvolvimento de lesões potencialmente malignas que o precedem, cujo diagnóstico pelos profissionais da saúde pode favorecer o prognóstico dos pacientes e até mesmo evitar o surgimento de uma neoplasia maligna propriamente dita. No Brasil, a leucoplasia oral representa a lesão potencialmente maligna mais comum nesta região anatômica. Trata-se de uma placa branca que não é destacada da mucosa oral e que não pode ser diagnosticada clínica ou microscopicamente como uma outra entidade, tornando-se, portanto, um diagnóstico de exclusão (Figura 1A). Como esperado, a leucoplasia também está associada com o uso de tabaco e é mais comum no grupo de pessoas expostas a este agente, sendo conseqüentemente mais frequente em homens. O índice de transformação maligna da leucoplasia é altamente

variável e depende de muitos parâmetros clínicos e histológicos, uma vez que as lesões de grandes dimensões em ventre lingual e assoalho de boca, que afetam mulheres e que exibem irregularidades nas suas superfícies, possuem um maior risco de transformação do que as lesões mais homogêneas que acometem outras localizações anatômicas da boca em homens. Entretanto, as alterações celulares observadas e quantificadas durante os exames de microscopia permanecem como os parâmetros mais confiáveis para a determinação do risco de transformação maligna destas lesões brancas (SHEARSTON *et al.*, 2019; WARNAKULASURIYA, 2020).

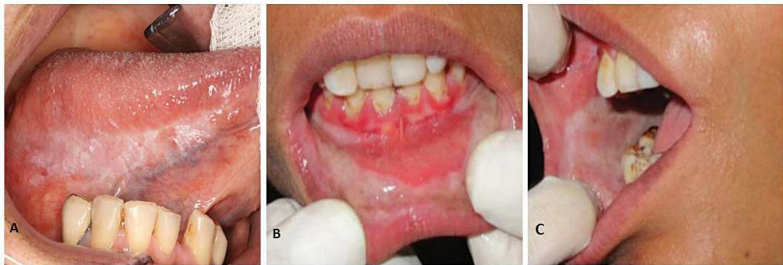


Figura 1 - Apresentação clínica da leucoplasia e da fibrose submucosa oral

A) Exemplo de leucoplasia oral acometendo a borda lateral e ventre de língua do lado direito de uma paciente brasileira de 55 anos de idade, tabagista e etilista. A lesão possui margens com limites imprecisos, porém aspecto superficial homogêneo. B e C) Paciente indiano de 27 anos de idade usuário de sachê de betel, exibindo na região de lábio inferior e mucosa jugal do lado direito áreas esbranquiçadas/acinzentadas, adjacentes a regiões avermelhadas, compatível com o diagnóstico clínico de fibrose submucosa oral. O paciente exibia limitação de abertura bucal.

Fonte: Fotografias dos próprios autores.

Em alguns casos, as lesões leucoplásicas exibem um extenso crescimento com acometimento de várias regiões da cavidade oral, exibindo irregularidades na superfície, que algumas vezes se apresenta verrucosa. Estes casos são definidos como leucoplasia verrucosa proliferativa e exibe um índice de transformação

neoplásica muito alto, e o controle da doença é bastante difícil (TORREJON-MOYA; JANÉ-SALAS; LÓPEZ-LÓPEZ, 2020). Por outro lado, ainda existem muitas dúvidas quanto ao real potencial de transformação maligna do líquen plano oral, lesão de natureza autoimune que pode apresentar desde uma lesão ulcerada e avermelhada até estriações esbranquiçadas que acometem as mucosas jugal e lingual bilateralmente. Apesar do líquen plano ter sido incluído no grupo de desordens potencialmente malignas da cavidade oral na última classificação da Organização Mundial da Saúde, muitos autores ainda questionam este potencial biológico (IDREES et al., 2020). Vale ressaltar ainda que muitos casos diagnosticados como líquen plano oral depois foram reclassificados como sendo leucoplasias verrucosas proliferativas (LOPES et al., 2015).

Contrariamente, na Índia e em países onde o hábito de mascar betel é constante, a fibrose submucosa oral corresponde à lesão potencialmente maligna mais comum. Os pacientes afetados pela fibrose submucosa oral exibem uma palidez difusa da mucosa oral, que em algumas regiões pode exibir uma coloração acinzentada ou esbranquiçada (Figura 1B e 1C). Pelo excesso de deposição de colágeno no tecido conjuntivo afetado, ocorre uma perda de elasticidade da mucosa oral, com um característico enrijecimento. Os pacientes exibem tipicamente variados graus de trismo, levando à limitação de abertura bucal. Úlceras dolorosas podem surgir e o dorso da língua exibe perda das papilas linguais. Mais uma vez os achados microscópicos representam os melhores determinantes de transformação maligna da doença, sendo esta última considerada baixa e menor do que a observada no contexto das leucoplasias. As alterações epiteliais que levam ao desenvolvimento do CEC oral na fibrose submucosa oral são principalmente ocasionadas pela presença do tabaco na composição do sachê de betel (CAI et al., 2019).

Do ponto de vista clínico, o CEC de boca acomete principalmente homens adultos com mais de 45 anos de idade. Acredita-se que esta prevalência etária se deva ao acúmulo de mutações genéticas ao longo do tempo de exposição aos fatores etiológicos que culminariam com o desenvolvimento da neoplasia. Entretanto, alguns estudos epidemiológicos, especialmente aqueles desenvolvidos nos EUA e nos países nórdicos, demonstraram haver um crescimento no número de casos acometendo pacientes jovens com menos de 40 anos de idade, em especial entre as mulheres brancas que nunca estiveram expostas a fatores de risco como tabaco e álcool. A busca por novos agentes etiológicos que pudessem justificar este achado epidemiológico tem sido grande; entretanto, até o momento a única evidência mais concreta aponta para um início do uso do tabaco de forma mais precoce pelos pacientes e uma possível maior susceptibilidade genética destes indivíduos. Uma série de estudos também buscou avaliar as possíveis diferenças moleculares entre os CEC orais de pacientes jovens em relação aos tumores que se desenvolvem em pacientes adultos, mas nenhuma alteração significativa e reproduzível pôde ser encontrada até o momento. A maior prevalência do CEC oral em homens se deve também ao fato de eles estarem mais associados ao uso de tabaco nas suas mais diversas formas do que as mulheres. Este conceito é confirmado por regiões onde as mulheres possuem uma maior exposição aos fatores de risco clássicos para o CEC de boca; nessas regiões há uma maior prevalência de pacientes do sexo feminino (PONTES et al., 2011; DOS SANTOS COSTA et al., 2018).

A borda lateral e o ventre lingual, juntamente com o assoalho de boca, são as regiões anatômicas mais afetadas pelo CEC oral, talvez devido à exposição direta aos carcinógenos do tabaco sofrida por estas localizações. Como comentado anteriormente, em regiões dos EUA onde há o hábito de utilização do tabaco sem fumaça, em que os pacientes mantêm o produto em localizações

específicas como o fundo de vestibulo oral, estas regiões são as mais afetadas pelo câncer. O mesmo pode ser observado na Índia, onde os indivíduos costumam manter o betel em contato direto com a mucosa do fundo de vestibulo. Um outro exemplo seria o ocorrido com os pacientes que fazem uso do chamado fumo invertido, no qual a parte acesa do cigarro é mantida no interior da boca e os carcinógenos são expostos diretamente na mucosa do palato, sendo este sítio o mais afetado neste contexto clínico (SCULLY; BAGAN, 2009; PONTES et al., 2011).

O CEC oral pode apresentar-se como uma placa branca que é clinicamente indistinguível de uma leucoplasia, sendo a confirmação diagnóstica realizada somente após análise microscópica. Nestes casos as lesões usualmente apresentam-se irregulares na superfície com variações na coloração da lesão. Eventualmente, o CEC de boca pode apresentar-se como uma mancha vermelha também chamada de eritroplasia. As lesões eritroplásicas, comparando-se com as leucoplasias, exibem um grau muito superior de alterações microscópicas e por isso normalmente estão associadas com transformações malignas em um curto período de tempo ou já são diagnosticadas como CEC no momento da biópsia inicial. Entretanto, o CEC oral mais comumente se manifesta como ulcerações de bordas elevadas e endurecidas, com limites irregulares e muitas vezes imprecisos que não cicatrizam. As regiões centrais das úlceras normalmente possuem uma coloração amarelada que representam regiões de necrose tecidual. Apesar de dor, parestesia e perda de função em casos extensos poderem ser observadas, na maioria dos pacientes a lesão é assintomática, contribuindo para que haja uma demora no diagnóstico, comprometendo o prognóstico dos pacientes afetados. O CEC de boca também pode apresentar-se como aumentos de volumes tumorais de limites irregulares e com áreas de ulceração. Estes tumores podem alcançar grandes proporções se o paciente não buscar atendimento especializado (Figura 2).

Em alguns casos o CEC oral pode acometer o osso adjacente de forma secundária, especialmente nos casos em que se origina na gengiva. Nestas situações é possível observar radiograficamente uma destruição óssea superficial radiolúcida com margens mal definidas e irregulares; entretanto, em casos avançados o CEC pode levar à ocorrência de fraturas patológicas que causam dor intensa e grande comprometimento funcional da mandíbula. Os dentes adjacentes também podem ser afetados e exibir diferentes níveis de mobilidade (PENG et al., 2016).

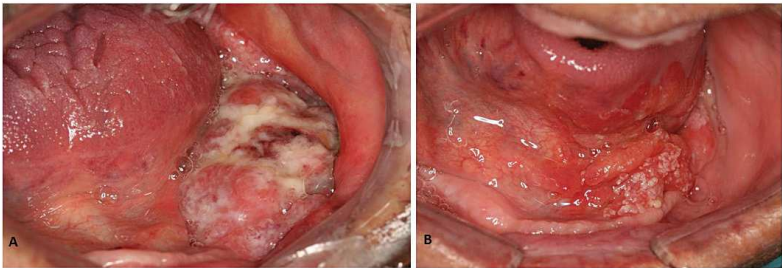


Figura 2 - Apresentação clínica do CEC oral

A) Paciente de 64 anos de idade, sexo masculino, exibindo extensa tumefação em rebordo alveolar inferior esquerdo que se estendia para soalho de boca. Superfície ulcerada com áreas amareladas de necrose. B) Paciente de 70 anos de idade, sexo masculino, apresentando lesão avermelhada em ventre de língua e assoalho de boca. Presença de áreas esbranquiçadas leucoplásicas.

Fonte: Fotografias dos próprios autores.

Microscopicamente, o CEC oral revela a presença de ilhas e cordões de células neoplásicas epiteliais infiltrando o tecido conjuntivo subjacente. As células neoplásicas que compõem a doença exibem variados graus de pleomorfismo e atipia, como perda da relação núcleo:citoplasma, hiper cromatismo nuclear, mitoses atípicas frequentes, formação de pérolas de queratina, dentre outras. Áreas de necrose tecidual também são observadas durante os exames histopatológicos. As células neoplásicas invadem os tecidos normais adjacentes, especialmente os

nervos, músculos e glândulas salivares. O grau de diferenciação histológica é um dos principais parâmetros prognósticos, sendo utilizado conjuntamente com o status de margem (livre de doença ou contendo células neoplásicas) para determinação da terapia oncológica apropriada. Algumas variações microscópicas menos comuns podem ser identificadas, levando ao diagnóstico de subtipos microscópicos do CEC oral, que por vezes podem apresentar diferentes valores prognósticos, como o CEC basaloide, CEC verrucoso, CEC adenoescamoso, CEC acantolítico e o CEC cuniculatum (PONTES et al., 2011; FONSECA et al., 2012; FONSECA et al., 2013; PENG et al., 2016).

O tratamento dos pacientes afetados por CEC oral é realizado principalmente pelo uso de abordagens cirúrgicas que visam à remoção completa do tumor com margens de segurança. Algumas instituições incluem a remoção eletiva das cadeias linfáticas cervicais, enquanto outras optam por realizar o chamado esvaziamento cervical apenas quando a neoplasia apresenta alguns parâmetros clínicos, como envolvimento ósseo, mais que 2 cm de tamanho, presença de envolvimento cervical clinicamente visível, dentre outros, e microscópicos como invasão linfovascular, margens comprometidas, dentre outros. Em ambos os cenários o tratamento cirúrgico possui um alto grau de morbidade, causando muitos efeitos colaterais funcionais e estéticos aos pacientes. O uso da radioterapia também é uma modalidade terapêutica frequentemente empregada para o tratamento dos pacientes em conjunto com a abordagem cirúrgica e visa complementar a eliminação das células neoplásicas por meio da aplicação de diferentes níveis de radiação, que em geral atingem em torno de 70 Gy.

O uso da radioterapia também está fortemente associado com muitos efeitos indesejáveis que contribuem para a diminuição dos níveis de qualidade de vida dos pacientes. Uma quantidade muito grande de pacientes submetidos à radioterapia na região

de cabeça e pescoço desenvolve diferentes graus de mucosite oral, o que impacta significativamente a capacidade do paciente de permanecer sob os esquemas terapêuticos propostos e pode em muitos casos levar à parada da terapia antineoplásica, consequentemente impactando de modo negativo o prognóstico destes pacientes. Além disso, a mucosite oral está associada com uma maior necessidade de realização de alimentação parenteral, maior tempo de hospitalização e também com um aumento significativo dos custos hospitalares. A radiodermite também representa um outro efeito deletério frequente da radioterapia, sendo caracterizada pela mudança nítida da coloração da pele. A osteorradionecrose e a perda do paladar são outras duas possíveis complicações do tratamento radioterápico, e a perda de salivagem devido à destruição do parênquima glandular que está na direção da radiação representa uma complicação importante, uma vez que impacta fortemente a capacidade do paciente de se alimentar. As alterações salivares também aumentam os riscos de os pacientes desenvolverem a chamada cárie de radiação, caracterizada pela perda extensa de componentes teciduais dentários (SCULLY; BAGAN, 2009).

Casos resistentes à radioterapia ou que não podem ser de outra forma removidos cirurgicamente, assim como aqueles que exibem metástases a distância, mesmo que sejam incomuns, são eletivos para o uso de quimioterapia. Infelizmente, os esquemas quimioterápicos atualmente disponíveis não possuem resultados satisfatórios para o CEC de cabeça e pescoço, incluindo o de cavidade oral, sendo reservados, portanto, a estes cenários paliativos (RODRIGUES et al., 2014).

Os principais fatores prognósticos para o CEC de boca correspondem às características clínicas da doença, e o esquema TNM (Tamanho do tumor, envolvimento Nodal e presença de Metástases a distância) representa a melhor ferramenta de predição prognóstica atualmente disponível. Sabemos que a disseminação

linfonodal do CEC oral é um dos mais importantes parâmetros que diminuem a sobrevida dos pacientes, estando presente em um número elevado de casos. Microscopicamente, casos diagnosticados como sendo mal ou pobremente diferenciados exibem piores índices de sobrevivência do que aqueles bem diferenciados. Apesar dos avanços obtidos nas abordagens cirúrgicas e nas técnicas de radioterapia, os índices de sobrevida permanecem em torno de 50 a 55% após cinco anos de acompanhamento, o que é visto virtualmente em todas as regiões do globo, incluindo o Brasil e a Índia. Portanto, ao longo dos últimos anos não foi possível alcançar grandes avanços no que diz respeito ao aumento da sobrevivência dos pacientes afetados por CEC de cavidade oral. A ocorrência de recidivas também são comuns e afetam negativamente o prognóstico dos pacientes. De forma semelhante, a ocorrência de um segundo CEC primário, seja ele sincrônico ou metacrônico, ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes e diminui a taxa de sobrevivência dos indivíduos (HIROTA et al., 2008; PONTES et al., 2011; MROUEH et al., 2020).

Outro fator que compromete os índices de sobrevivência dos pacientes afetados pelo CEC de cavidade oral é o estágio avançado em que a maioria dos casos se apresenta no momento do diagnóstico inicial. As causas para esta apresentação avançada das neoplasias, frequentemente classificadas no estágio IV, apresentando grandes dimensões e metástases cervicais, são de justificativa complexa e incluem fatores como falta de informação por parte dos pacientes, deficiências de políticas públicas de rastreamento, de prevenção e de instrução sobre a doença, assim como dificuldades de acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil e a Índia (PONTES et al., 2011; CURADO et al., 2016).

Assim, o câncer de boca representa um importante problema de saúde pública em diversas partes do mundo, com especial destaque para o Brasil, que possui os maiores índices de câncer de

boca na América Latina, e para a Índia, onde esta neoplasia maligna representa o principal câncer diagnosticado em homens. A forte associação entre o desenvolvimento do CEC de boca e os hábitos socioculturais nestes países representa um grande desafio para o controle da incidência deste câncer.

## Referências

- BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.*, v. 68, p. 394-424, 2018.
- CAI, X. et al. Oral Submucous Fibrosis: A Clinicopathological Study of 674 Cases in China. *J Oral Pathol. Med.*, v. 48, p. 321-325, 2019. doi: 10.1111/jop.12836.
- CURADO, M. P. et al. Oral and Oropharynx Cancer in South America: Incidence, Mortality Trends and Gaps in Public Databases as Presented to the Global Oral Cancer Forum. *Transl. Res. Oral Oncol.*, v. 1, p. 1-7, 2016.
- DOS SANTOS COSTA, S. F. et al. Molecular Basis of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: Is It Any Different from Older Patients? *J. Oral Pathol. Med.*, v. 47, p. 541-546, 2018.
- FONSECA, F. P. et al. Oral Adenosquamous Carcinoma: Evidence That It Arises from the Surface Mucosal Epithelium. *Histopathology*, v. 61, p. 321-323, 2012.
- FONSECA, F. P. et al. Oral Carcinoma Cuniculatum: Two Cases Illustrative of a Diagnostic Challenge. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, v. 116, n. 4, p. 457-63, 2013. doi: 10.1016/j.oooo.2013.06.006.
- GUHA, N. et al. Betel Quid Chewing and the Risk of Oral and Oropharyngeal Cancers: A Meta-Analysis with Implications for Cancer Control. *Int. J. Cancer*, v. 135, p. 1433-1443, 2014. doi: 10.1002/ijc.28643.
- HIROTA, S. K. et al. Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma in Young and Older Brazilian Patients: A Comparative Analysis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, v. 13, p. 227-231, 2008.
- IDREES, M. et al. Oral Lichen Planus Has a Very Low Malignant Transformation Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis Using Strict

Diagnostic and Inclusion Criteria. *J. Oral Pathol. Med.*, 25 Jan. 2020. doi: 10.1111/jop.12996.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>. Acesso em: 23 nov. 2020.

LOPES, M. A. et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia May Initially Mimic Lichenoid Reactions. *World J. Clin. Cases*, v. 3, p. 861-863, 2015. doi: 10.12998/wjcc.v3.i10.861.

MIRANDA-FILHO, A.; BRAY, F. Global Patterns and Trends in Cancers of the Lip, Tongue and Mouth. *Oral Oncol.*, v. 102, 2020. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104551.

MROUEH R. et al. Risk of Second Primary Cancer in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck*, v. 42, n. 8, p. 1848-1858, 2020. doi: 10.1002/hed.26107.

PENG, Q. et al. Oral Verrucous Carcinoma: From Multifactorial Etiology to Diverse Treatment Regimens (Review). *Int. J. Oncol.*, v. 49, p. 59-73, 2016.

PONTES, F. S. et al. Squamous Cell Carcinoma of the Tongue and Floor of the Mouth: Analysis of Survival Rate and Independent Prognostic Factors in the Amazon Region. *J. Craniofac. Surg.*, v. 22, p. 925-930, 2011.

RODRIGUES, P. C. et al. Clinicopathological Prognostic Factors of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study of 202 Cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 43, p. 795-801, 2014.

SCULLY, C.; BAGAN, J. V. Oral Squamous Cell Carcinoma: Overview of Current Understanding of Aetiopathogenesis and Clinical Implications. *Oral Dis.*, v. 15, p. 388-399, 2009.

SHEARSTON, K. et al. Malignant Transformation Rate of Oral Leukoplakia in an Australian Population. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 48, p. 530-537, 2019. doi: 10.1111/jop.12899.

TORREJON-MOYA, A.; JANÉ-SALAS, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Clinical Manifestations of Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review. *J. Oral Pathol. Med.*, v. 49, n. 5, p. 404-408, 2020. doi: 10.1111/jop.12999.

WARNAKULASURIYA, S. Oral Potentially Malignant Disorders: A Comprehensive Review on Clinical Aspects and Management. *Oral Oncol.*, v. 102, 2020. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104550.