



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e  
Clínica Integrada

ISSN: 1519-0501

apesb@terra.com.br

Universidade Federal da Paraíba  
Brasil

Fernandes de ARAÚJO JÚNIOR, Raimundo; FREITAS, Maria de Lourdes; Souza Medeiros LIMA,  
Hilkéa Carla de; Barbalho Guedes EMILIANO, Gustavo; Monteiro de ARAÚJO, Rafaela; Oliveira  
RAMOS, Carlos César de  
Aspectos Histoquímicos da Membrana Basal Associados a Variáveis Clínicas em Carcinoma  
Epidermóide Oral  
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, vol. 9, núm. 2, mayo-agosto, 2009, pp.  
223-227  
Universidade Federal da Paraíba  
Paraíba, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63712851014>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica  
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Aspectos Histoquímicos da Membrana Basal Associados a Variáveis Clínicas em Carcinoma Epidermóide Oral

## Histochemical Aspects of the Basal Membrane Associated with Clinical Variables in Oral Squamous Cell Carcinoma

Raimundo Fernandes de ARAÚJO JÚNIOR<sup>1</sup>, Maria de Lourdes FREITAS<sup>2</sup>, Hilkéa Carla de Souza Medeiros LIMA<sup>2</sup>, Gustavo Barbalho Guedes EMILIANO<sup>3</sup>, Rafaela Monteiro de ARAÚJO<sup>4</sup>, Carlos César de Oliveira RAMOS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Professor Doutor da Disciplina de Histologia do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal/RN, Brasil.

<sup>2</sup>Aluna da Especialização em Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal/RN, Brasil.

<sup>3</sup>Professor da Disciplina de Anatomia da Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal/RN, Brasil.

<sup>4</sup>Monitora da Disciplina de Histologia e aluna de Iniciação Científica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal/RN, Brasil.

<sup>5</sup>Médico Patologista do Hospital Dr. Luis Antônio, Natal/RN, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o comportamento da membrana basal em lesões do carcinoma epidermóide oral, relacionando esse comportamento com a classificação clínica TNM, localização anatômica e sobrevida dos pacientes.

**Método:** O estudo foi baseado em uma revisão retrospectiva incluindo a observação histológica de 20 casos de carcinoma epidermóide oral dos arquivos do Laboratório de Patologia do Hospital Estadual Dr. Luis Antônio em Natal, RN, Brasil. Com a análise dos prontuários médicos, foram obtidos os dados referentes à classificação clínica TNM e localização anatômica. A gradação histológica de malignidade foi realizada na área invasiva do tumor por dois patologistas em seções histológicas de 3µm de espessura coradas pela hematoxilina e eosina (HE), para obtenção dos escores histológicos de malignidade, e pelo ácido periódico de Schiff (PAS) para o estudo da membrana basal.

**Resultados:** O principal padrão de marcação da membrana basal foi contínuo, variando entre fraco, moderado e intenso, em lesões com baixo escore de malignidade e principalmente localizadas no lábio com a maioria dos pacientes livres da doença. Em lesões recorrentes principalmente em língua, com alto escore de malignidade, o padrão mais evidente de marcação da membrana basal foi descontínuo ou ausente.

**Conclusão:** Lesões de língua com membrana basal descontínua ou ausente em pacientes com estadiamento clínico TNM III ou IV estão relacionadas com um prognóstico desfavorável, ao contrário, das lesões em lábio com a membrana basal contínua e estadiamento clínico TNM I ou II.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the behavior of the basal membrane in oral squamous cell carcinoma lesions, relating this behavior to the TNM clinical classification, anatomic location and patient survival rate.

**Method:** The study was based on a retrospective review, including the histological examination of 20 oral squamous cell carcinoma cases from the files of the Dr. Luis Antonio State Hospital's Pathology Laboratory in the city of Natal, RN, Brazil. Data referring to TNM clinical classification and anatomic location were obtained from the analysis of medical records. The histological grading of malignancy was made by the analysis of 3-µm-thick histological sections stained with hematoxylin and eosin by two pathologists in order to obtain the histological malignancy scores, and by the periodic acid-Schiff (PAS) for the analysis of the basal membrane.

**Results:** The main labeling pattern of the basal membrane was continuous, varying among weak, moderate and severe in lesions with low malignancy scores and were predominantly located in the lower lip in most healthy patients. For the recurrent lesions, mainly located on the tongue, with high malignancy scores, the most evident basal membrane labeling pattern was discontinuous or absent.

**Conclusion:** Tongue lesions with discontinuous or absent basal membrane in patients in the III or IV TNM clinical stages are related to a poor prognosis, unlike lip lesions with continuous basal membrane and classified as I or II TNM clinical stages.

### DESCRITORES

Carcinoma de células escamosas; Membrana basal; Matriz extracelular; Cavidade oral.

### KEYWORDS

Carcinoma, squamous cell; Basement membrane; Extracellular Matrix; Mouth.

## INTRODUÇÃO

O câncer de boca corresponde a aproximadamente 3 a 4% de todas as neoplasias malignas, sendo que mais de 90% desses tumores representam o carcinoma epidermóide. Língua, assoalho de boca e lábio representam os locais mais comuns das lesões do carcinoma epidermóide, sendo mais incidente em homens acima dos 40 anos de idade<sup>1-5</sup>. O prognóstico desta patologia depende de fatores como fase de detecção da lesão, estadiamento clínico e graduação histológica<sup>6,7</sup>. Os altos índices de recorrência e metástase são fatores importantes que devem ser considerados, uma vez que influenciam diretamente na sobrevida do paciente<sup>4,8</sup>. Pacientes portadores do carcinoma epidermóide oral com estágios TNM avançados (III e IV) estão relacionados com um péssimo prognóstico, enquanto que estágios TNM baixos (I e II) com prognóstico favorável<sup>3,9,10</sup>.

O fronte invasivo tumoral tem grande significância biológica nas neoplasias epiteliais devido o acúmulo de células proliferativas heterogêneas<sup>3</sup>. A margem invasiva do carcinoma epidermóide oral pode ser o melhor campo para observar o crescimento dessa entidade, já que nessa área as células tumorais são menos diferenciadas do que em outras áreas do tumor, proporcionando assim, mais informações prognósticas<sup>3</sup>. Nas áreas mais profundas do tumor, há uma maior interação das células tumorais com a matriz extracelular<sup>11</sup>.

A matriz extracelular (MEC) é uma rede complexa de macromoléculas que proporciona um arcabouço físico para a estabilização da estrutura tecidual e modula o comportamento celular<sup>12,13</sup>. Tendo em vista que as proteínas da MEC são elementos importantes no desenvolvimento do processo de invasão e metástase tumoral, a análise de sua expressão em neoplasias pode proporcionar informações importantes para a compreensão do comportamento das mesmas<sup>14</sup>.

Em determinadas regiões do organismo, verifica-se que a matriz extracelular se organiza formando a lâmina basal (LB) e, em outros locais, formando a membrana basal (MB)<sup>15</sup>. A MB compartimentaliza os tecidos, facilita a ancoragem de células adjacentes, age como filtro seletivo e estoca macromoléculas; é uma barreira seletiva para células migrantes e neoplásicas e tem papel importante em uma série de doenças infecciosas, dermatológicas e neoplásicas<sup>16</sup>. A MB pode ser identificada através de coloração histoquímica, como a reação do Ácido periódico de Schiff (PAS), e imunoistoquímicos, tais como os anticorpos anti-laminina, colágeno IV, fibronectina e tenascina<sup>17</sup>.

tumores em estágios avançados (T3 e T4) assim como foi constatado que carcinomas epidermóides orais pouco diferenciados e que realizaram metástase, a presença da membrana basal foi descontínua e em muitos casos inexistente<sup>18</sup>. Pacientes portadores de tumores sólidos apresentam maior índice de mortalidade devido às metástases, sugerindo que certas enzimas expressas por células tumorais como a colagenase tipo IV degradam o colágeno tipo IV presente nas lâminas basais das membranas basais, facilitando dessa forma a invasão das células alteradas<sup>19</sup>.

Este estudo se propõe a uma análise morfológica e histoquímica da membrana basal do carcinoma epidermóide da cavidade oral de diferentes escores histológicos de malignidade e estágios clínicos TNM.

## METODOLOGIA

Seleção da amostra e análise morfológica

A amostra selecionada para a realização deste estudo foi constituída de 20 casos de carcinoma epidermóide oral do Laboratório de Patologia do Hospital Dr. Luiz Antônio, Natal, RN do período de 2000 a 2002. Após avaliação e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, iniciou-se a busca dos prontuários médicos dos pacientes portadores do carcinoma epidermóide oral com o intuito de coletar dados, tais sejam: localização anatômica da lesão, classificação clínica TNM e prognóstico, em uma ficha clínica pré-confeccionada. Os casos foram classificados de acordo com os seguintes parâmetros:

\*Localização da lesão: Foi analisada se a lesão localizava-se em borda lateral de língua, lábios inferior e superior, assoalho bucal, orofaringe, mucosa jugal e palato.

\*Estadiamento clínico TNM: empregada a versão estabelecida pela União Internacional Contra o Câncer (UICC)<sup>9,20</sup>: Estágio I=  $T_1 N_0 M_0$ ; Estágio II=  $T_2 N_0 M_0$ ; Estágio III=  $T_3 N_0 M_0$ , ou  $T_1, T_2$  ou  $T_3 N_1 M_0$ ; Estágio IV= qualquer lesão  $T_4$ , ou qualquer  $N_2$  ou  $N_3$ , ou qualquer  $M_1$ .

\*Prognóstico: Foi analisado, no período máximo de 05 anos, se o paciente estava livre da doença; com a doença (estável ou em progressão); com reincidência da lesão (após tratamento) ou chegou a óbito.

A análise morfológica e a obtenção dos graus histológicos de malignidade foram realizadas por dois patologistas experientes, através da microscopia óptica em cortes histológicos de 3  $\mu$ m de espessura corados pelas técnicas de hematoxilina e eosina (H&E) e Ácido

laboratório do Departamento de Morfologia (UFRN) sendo, posteriormente, analisadas em microscopia de luz na Disciplina Histologia da UFRN.

Os casos de carcinoma epidermóide oral, previamente selecionados, foram avaliados e classificados através do sistema de gradação histológica de malignidade<sup>3,21</sup>. O estudo consistiu da avaliação de quatro características morfológicas, quais sejam: grau de queratinização, pleomorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltrado linfoplasmocitário. Os escores médios totais da gradação histológica de malignidade foram obtidos pela somatória dos pontos (escores) atribuídos a cada parâmetro morfológico dividido pelo número de parâmetros utilizados, com o intuito de minimizar possíveis distorções na contagem final. Portanto, foram considerados como baixos escores de malignidade aqueles que apresentaram variação entre 1,0 a 2,5 e como altos escores àqueles que variaram entre 2,6 a 4,0.

Considerou-se a positividade da membrana basal (MB), de acordo com o tipo de coloração (vermelho). Avaliou-se o padrão de marcação histoquímica para a MB e foi considerado tanto a morfologia celular como a matriz extracelular dos casos estudados.

## RESULTADOS

Dos 20 casos estudados, 08 (40%) exibiram baixos escores de malignidade e 12 casos (60%) obtiveram altos escores de malignidade.

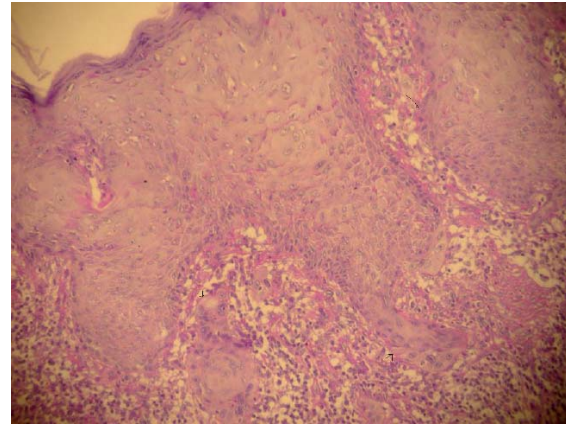
**Lesões com baixos escores de malignidade**

Quando se analisou os 08 casos de carcinoma epidermóide oral com baixo escore de malignidade, observou-se que o lábio inferior foi a região mais comumente acometida e que o estágio clínico TNM I foi o mais evidenciado. Constatou-se que houve marcação positiva e contínua para o PAS na membrana basal das estruturas estudadas (Figura 1), excetuando-se o caso 04. Os pacientes classificados com escore de baixa malignidade apresentaram-se livre da doença após 05 anos de preservação (Quadro 1).

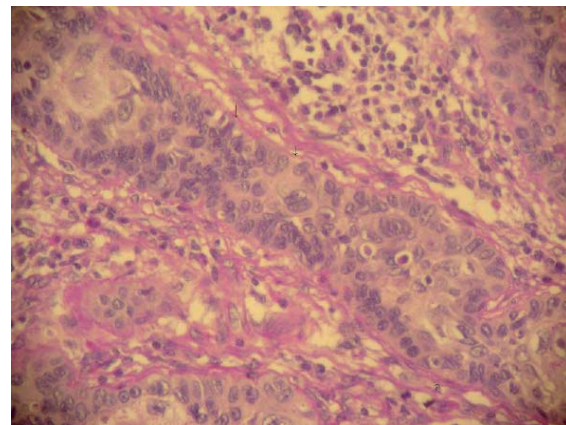
**Lesões com altos escores de malignidade**

A análise ao microscópio de luz das 12 lesões cujos cortes histológicos foram diagnosticados como carcinoma epidermóide com altos escores de malignidade revelou pela coloração PAS neoplasias constituídas de marcação descontínua da membrana basal na interface epitélio/conjuntivo e descontínua ou ausente nos grupos celulares isolados. Observou-se que a maioria dessas lesões se localizava na língua (58,33%) e que a distribuição do estágio clínico TNM desses pacientes foi equivalente entre

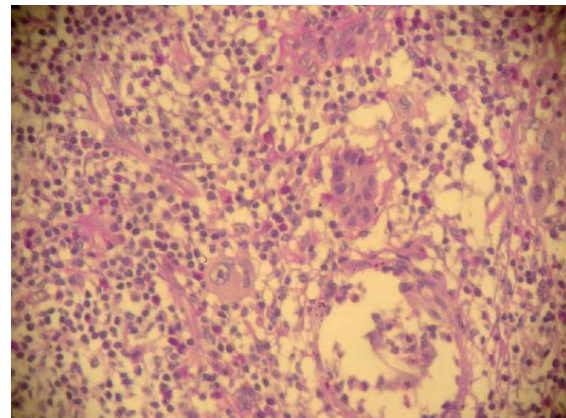
foi a óbito, 33,33% desenvolveu novamente a doença e apenas 01 paciente (8,33%) livrou-se da doença após os 05 anos de acompanhamento (Quadro 2 e Figuras 2a e 2b).



**Figura 1 (TIFF).** Marcação contínua e positiva da membrana basal na interface tecido conjuntivo/ epitélio do carcinoma epidermóide oral. Lesão com baixo escore de malignidade (PAS/100X).



**Figura 2a (TIFF).** Marcação descontínua da membrana basal em ilhas de células neoplásicas do carcinoma epidermóide oral. Lesão com alto escore de malignidade. (PAS/ 200X).



**Figura 2b (TIFF).** Marcação descontínua ou ausente da membrana basal em células neoplásicas isoladas do carcinoma epidermóide oral. Lesão com alto escore de malignidade. (PAS/ 200X).

Quadro 1. Variáveis clínicas e morfológicas de carcinoma epidermóide oral. Baixo escore de malignidade, Natal, RN, 2008.							
CASOS	Localização	TNM	EHM	MB-E/LP	MB-IN	ET(Vs;Tc)	Prognóstico
01	Lábio inferior	I	1,5	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença
02	Lábio inferior	II	1,75	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença
03	Lábio inferior	I	2,0	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença
04	Língua	III	2,25	+DESCON	+CON	Vs+; Tc+	Doença recidivante
05	Assoalho bucal	II	1,5	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença
06	Língua	II	2,0	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Doença recidivante
07	Lábio inferior	I	1,25	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença
08	Lábio inferior	I	2,0	+CON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença

EHM: Escore histológico de malignidade; +: reação positiva para coloração PAS; -: reação negativa para coloração PAS; MB-E/LP: Membrana Basal- epitélio/ lâmina própria; MB- IN: Membrana basal- ilhas neoplásicas; CON: marcação contínua para o PAS; DESC: marcação descontínua para o PAS; ET(Vs;Tc): Estroma tumoral (vasos sanguíneos; tecido conjuntivo).

Quadro 2. Variáveis clínicas e morfológicas de carcinoma epidermóide oral. Alto escore de malignidade, Natal, RN, 2008.							
CASOS	Localização	TNM	EHM	MB-E/LP	MB-GCI	ET(Vs;Tc)	Prognóstico
01	Língua	III	2,75	+CON	+CON	Vs+; Tc-	Reincidente
02	Língua	III	3,0	+DESCON	-	Vs+; Tc+	Óbito
03	Língua	IV	3,25	+DESCON	-	Vs+; Tc+	Óbito
04	Língua	III	2,75	+DESCON	+CON	Vs+; Tc+	Livre da doença
05	Língua	III	2,75	+DESCON	+DESCON	Vs+; Tc+	Reincidente
06	Assoalho bucal	IV	3,5	+DESCON	-	Vs+; Tc+	Óbito
07	Língua	IV	3,0	+DESCON	+DESCON	Vs+; Tc+	Óbito
08	Assoalho bucal	III	3,0	+DESCON	+DESCON	Vs+; Tc+	Com a doença
09	Orofaringe	III	2,75	+DESCON	+DESCON	Vs+; Tc+	Reincidente
10	Língua	IV	3,5	+DESCON	-	Vs+; Tc+	Óbito
11	Assoalho bucal	IV	3,0	+CON	+DESCON	Vs+; Tc+	Óbito
12	Assoalho bucal	IV	3,0	+DESCON	+DESCON	Vs+; Tc+	Reincidente

EHM: Escore histológico de malignidade; +: reação positiva para coloração PAS; -: reação negativa para coloração PAS; MB-E/LP: Membrana Basal- epitélio/ lâmina própria; MB- GCI: Membrana basal- grupos celulares isolados; CON: marcação contínua para o PAS; DESC: marcação descontínua para o PAS; ET(Vs;Tc): Estroma tumoral (vasos sanguíneos; tecido conjuntivo).

## DISCUSSÃO

Na frente de invasão tumoral, os fenômenos tumorigênicos acontecem com maior intensidade, uma vez que se trata da região que primeiro é acometida por estas alterações e que exibe a população de células neoplásicas mais agressivas<sup>4</sup>. O sistema utilizado no presente estudo, leva em consideração esses fatores a partir de diversos parâmetros morfológicos e o real comportamento biológico individual celular, auxiliando dessa forma na determinação do prognóstico<sup>3</sup>.

Em nossa amostra, o estudo da região de invasão neoplásica preconizada por este sistema nos auxiliou no entendimento de outros parâmetros relacionados ao comportamento tumoral, como as modificações da matriz extracelular, especialmente o comportamento da expressão de marcação da membrana basal e do estroma tumoral através da leitura das lâminas coradas pelo PAS.

As substâncias PAS-positivas ficam com uma

avaliados neste trabalho<sup>12</sup>. Entretanto, algumas estruturas importantes, além da MB, podem ser PAS-positivas, tais como: glicocálice, muco, hormônios glicoprotéicos, armazenados nas células da glândula pituitária, colágenos, glicogênio, ácido hialurônico, fibrina e precipitado hialino glomerular<sup>16</sup>.

Nossos resultados, no carcinoma epidermóide oral com escore de baixa malignidade, mostraram positividade para o PAS na membrana basal em diferentes áreas. Observou-se que nessa categoria, a marcação histoquímica do PAS se mostrou contínua na maior parte da amostra com estágios clínicos TNM I e II e com localização em lábio inferior, além de se evidenciar que os pacientes estavam livres da doença após os 05 anos de preservação. Pode-se inferir a partir desses dados que escores histológicos de baixa malignidade, estágios clínicos TNM I e II, localização em lábio inferior e achados histoquímicos em PAS podem ser considerados



Analisando esses dados, pode-se concluir que há relação entre estágio clínico TNM, localização anatômica e escore histológico de malignidade. A marcação positiva do PAS no estroma tumoral ocorre devido a hialurona, também chamada ácido hialurônico ou hialuronato, um tipo de glicosaminoglicana, constituinte da substância fundamental amorfa que aumenta nos processos neoplásicos<sup>16</sup>. O caso 04 mostrou um estadiamento clínico TNM do tipo III, no qual, constitui-se um prognóstico desfavorável comprovado na observação da evolução desse paciente. Embora, na análise histoquímica pelo HE apresente um baixo escore de malignidade, o valor recebido na característica histológica, padrão de invasão, foi 4 o que pode explicar o comportamento de expressão da membrana basal nas áreas estudadas pelo PAS.

Ao se analisar os casos de alto escore de malignidade, notamos que todos os estágios clínicos TNM foram III ou IV e, que as lesões estavam na língua ou no assoalho bucal denotando, assim, um prognóstico sombrio para esses pacientes como verificado nesse estudo. Estudos prévios<sup>1,3-5</sup> estão de acordo com nossos achados. A marcação da membrana basal pelo PAS mostrou que a mesma se demonstrou descontínua e ausente nos pequenos grupos de células neoplásicas e nas células isoladas na margem invasiva do tumor, respectivamente.

## CONCLUSÃO

A expressão descontínua ou ausente da membrana basal verificada neste estudo pode ser consequência da síntese deficiente dos componentes dessa estrutura ou por inabilidade das células neoplásicas em organizar estes componentes em uma membrana estruturada, ou então, resultado da degradação dos componentes da MB por proteólise devido à morfogênese tumoral. Através dessa análise, pode-se inferir que há relação entre escores histológicos de malignidade, a marcação histoquímica da membrana basal, a localização anatômica e o estágio clínico TNM.

## REFERÊNCIAS

- Araújo Júnior RF, Costa ALL, Ramos CCF. Parâmetros clínico-patológicos como indicadores de prognóstico em carcinoma epidermóide oral. *Pesq Bras Odontoped Clín Integr* 2006; 6(2):125-30.
- Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:832-6.
- Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:832-6.
- Costa ALL, Araújo Júnior RF, Ramos CCF. Correlação entre a classificação clínica TNM e as características histológicas de malignidade do carcinoma epidermóide oral. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71(2):181-7.
- Costa ALL, Pereira JC, Nunes AAF, Arruda MLS. Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. *Pesqui Odontol Bras* 2002; 16(3):216-220.
- Dib LL, Sabba LMB, Marques LA, Araújo NS. Fatores prognósticos em carcinoma de borda de língua: análise clínica e histopatológica. *Acta Onco Bras* 1994; 14(2):88-93.
- Oliver AJ, Helfrick JF, Gard D. Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(8):949-54.
- Imai Y, Sasaki T, Fujibayashi T. Volume-corrected mitotic index as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2001; 37(1):72-4.
- Hermanek P, Sobin L, Fleming D. What do we need beyond TNM? *Cancer* 1996; 77(5):815-7.
- Nicolson GL. Tumor oncogene expression and the metastatic phenotype. *Cancer* 2000; 3:25-57.
- Piffko J, Bankfalvi A, Ofner D. In situ assessment of cell proliferation at the invasive front of oral squamous cell carcinomas. *Virchows Arch* 1996; 429:229-34.
- Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 677p.
- Raitz R, Martins MD, Araújo VC. A study of the extracellular matrix in salivary gland tumors. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:290-6.
- Hirota J, Yoneda K, Osaki T. Basement membrane type IV collagen in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1990; 12:400-5.
- Kosmehl H, Berndt A, Strassburger S, Borsi L, Rouselle P, Mandel U. Distribution of laminin and fibronectin isoforms in oral mucosa and oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 81(6):1071-9.
- Silva AMO, Moreira SNM, Sobral APV. Estudo histoquímico da membrana basal em tumores de glândula salivar. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac* 2005; 6(2):41-50.
- Wilson DF. Oral cancer: role of basement membrane in invasion. *Aust Dent J* 1999; 44:93-7.
- Gu X, Shen Z, Liu S, Qian Z. The relationship between expression of basement membrane in squamous cell carcinoma of oral cavity and cervical lymph node metastasis. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1997; 22(1):41-4.
- Pereira ALA, Veras SSL, Silveira EJD, Seabra FRG, Pinto LP, Souza LB. The role of matrix extracellular proteins and metalloproteinases in head and neck carcinomas: an updated review. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71(1):81-6.
- Neville B, Damm D, Allen CM. *Patologia oral e maxilofacial*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004. 820p.
- Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res* 1987; 95(3):229-49.

Recebido/Received: 06/06/08  
Revisado/Reviewed: 23/01/09  
Aprovado/Approved: 13/03/09

### Correspondência:

Raimundo Fernandes de Araújo Júnior  
UFRN - Departamento de Morfologia, Centro do Biotécnicas  
Lagoa Nova Natal/RN CEP: 59072-970