

ARGIROFILIA DAS REGIÕES ORGANIZADORAS NUCLEOLARES EM DISPLASIAS EPITELIAIS DA MUCOSA ORAL*

Simone Souza Lobão Veras BARROS**

Roseana de Almeida FREITAS***

- RESUMO: Foram estudados 16 casos de displasia epitelial de mucosa oral por meio da análise morfológica e de análises quantitativa e dimensional das regiões organizadoras nucleolares (NORs). Os cortes histológicos corados pela técnica da hematoxilina e eosina foram examinados ao microscópio de luz, analisados morfológicamente com base nos critérios histológicos estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e classificados em displasias leves (cinco casos), moderadas (oito casos) e severas (três casos), de acordo com o sistema de gradação proposto por Bánóczy & Csiba.⁴ Nos cortes histológicos submetidos à coloração pela técnica do AgNOR e examinados ao microscópio de luz, foram realizadas análises quantitativa e dimensional das NORs coradas pela prata. Os números médios de AgNORs/núcleo encontrados para as displasias leves, moderadas e severas foram, respectivamente, 2,49, 2,48 e 2,35. Os valores médios referentes ao diâmetro das AgNORs foram: 2,12 μm para displasias leves, 2,23 μm para as moderadas e 2,64 μm para as lesões severas. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, não sendo detectadas

* Resumo de Dissertação de Mestrado - Área de Patologia Oral - Faculdade de Odontologia - UFRN - 59056-000 - RN.

** Mestre em Patologia Oral - Departamento de Patologia e Clínica Odontológica da UFPI - 64056-010 - Teresina - PI.

*** Doutora em Patologia Oral - Curso de Mestrado em Patologia Oral da UFRN - 59056-000 - Natal - RN.

diferenças significativas quanto ao número e ao diâmetro médios das AgNORs, entre os vários graus das displasias epiteliais estudadas.

- PALAVRAS-CHAVE: Displasia epitelial; AgNOR.

Introdução

A displasia epitelial consiste em uma alteração histológica caracterizada pela presença de atipia celular em graus variáveis. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),²² as alterações histológicas que caracterizam esta lesão são: perda da polaridade das células basais; presença de mais de uma camada de células de aspecto basalóide; aumento da relação núcleo-citoplasma; projeções epiteliais em forma de gota; estratificação irregular do epitélio; aumento do número de figuras de mitose, podendo algumas delas apresentarem-se anômalas; presença de figuras de mitose na metade superficial do epitélio; pleomorfismo celular; hiperchromatismo nuclear; nucléolos volumosos; coesão celular reduzida e ceratinização individual ou de grupos de células na camada espinhosa. Entretanto, nem todas estas alterações são encontradas necessariamente em um único caso.

De acordo com sua gravidade, as displasias epiteliais podem ser classificadas em leves, moderadas ou severas. Existe, contudo, uma dose bastante significativa de subjetividade envolvida nesta graduação,^{12, 14, 24} o que dificulta a compreensão do comportamento desta entidade, bem como a comparação dos resultados obtidos por diferentes autores. Têm sido descritas algumas metodologias com a finalidade de padronizar os critérios utilizados na avaliação do grau de displasia epitelial e de torná-los mais objetivos.^{4, 14, 24} Dentre estas metodologias, destaca-se o sistema de graduação proposto por Bánóczy & Csiba,⁴ segundo o qual a presença de duas alterações histológicas indica uma displasia leve; a constatação de duas a quatro alterações sugere uma displasia moderada; enquanto a verificação de cinco ou mais alterações histológicas revela uma displasia severa.

Segundo os relatos de Costa,⁶ a maioria dos autores aceita que haja uma evolução gradual das alterações celulares desde a displasia até o carcinoma invasivo. Entretanto, de acordo com a OMS,²² a relação entre a displasia epitelial em seus vários graus e o subsequente desenvolvimento de câncer não está completamente esclarecida. De um modo geral, considera-se que a graduação da displasia está relacionada ao grau de probabilidade de desenvolvimento de uma lesão maligna.²² Entre-

tanto, existem os "sítios de alto risco", como a superfície ventral da língua,^{15, 22} assoalho da boca²² e lábios,¹⁵ nos quais até mesmo displasias epiteliais leves exibem maior possibilidade de malignização.

A técnica do AgNOR é um método de coloração que vem sendo amplamente utilizado em tecidos rotineiramente fixados em formol e incluídos em parafina, para o estudo mais aprofundado de processos patológicos das mais diversas naturezas.⁷ Esta técnica se fundamenta na evidênciação das regiões organizadoras nucleolares (NORs) por meio da impregnação pela prata (Ag) das proteínas a elas associadas (NORAPs). A análise quantitativa e dimensional das AgNORs possibilita o conhecimento do nível de atividade celular da lesão estudada, fornecendo indícios sobre o seu comportamento biológico.⁷ Os dados disponíveis na literatura demonstram que em neoplasias malignas as AgNORs são menores, mais numerosas e se distribuem mais dispersamente que em neoplasias benignas de mesma natureza.^{9, 35} Além da diferenciação entre lesões benignas e malignas, esta técnica tem sido utilizada na tentativa de se estabelecer o potencial neoplásico,^{28, 31} grau de malignidade^{2, 10} e agressividade^{17, 26, 33} de lesões de diferentes origens.

A proposição deste trabalho consiste na análise quantitativa e dimensional das AgNORs em uma série de casos de displasia epitelial oral de grau leve, moderado e severo, estabelecidos pelo sistema de gradação de Bánóczy & Csiba,⁴ a fim de se conhecerem os níveis de atividade celular exibidos por eles e verificar a existência de uma correlação entre o grau da displasia e o número e o diâmetro médios das AgNORs.

Material e método

Nossa amostra consistiu de 16 casos de displasia epitelial de mucosa oral, obtidos dos arquivos do laboratório de anatomia patológica da disciplina de Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). A partir de cortes histológicos de 6 μ m de espessura, corados pela técnica da hematoxilina e eosina, foi realizada uma análise morfológica destas lesões, tendo por base os critérios histológicos estabelecidos pela OMS²² para o diagnóstico das displasias epiteliais. Subseqüentemente, as lesões foram classificadas, de acordo com o sistema de gradação proposto por Bánóczy & Csiba,⁴ em displasias leves (duas alterações histológicas), moderadas (duas a quatro alterações) ou severas (cinco ou mais alterações).

Foram obtidos, das mesmas lesões, outros cortes de 3 μm de espessura, que após a coloração pela técnica do AgNOR, preconizada por Ploton et al.²⁵ e melhorada por Nunes et al.,²¹ foram examinados com um microscópio ótico binocular, regulado com objetiva de imersão (1000 \times), a fim de realizar as análises quantitativa e dimensional das NORs coradas pela prata. A contagem de AgNORs por núcleo foi realizada em 150 células por caso, sendo utilizado um retículo de WEIBEL NGW2 para estereologia, tendo por finalidade evitar a recontagem de estruturas. Foram feitas duas contagens pelo mesmo observador, sendo calculadas as médias aritméticas referentes a cada caso. Os diâmetros de 100 NORs por lesão foram medidos, com o auxílio de diapositivos de diferentes campos histológicos selecionados de maneira aleatória, sendo calculado o valor médio para cada caso. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, por meio do teste *t* e análise de variância.

Resultado

Nas displasias epiteliais estudadas foram encontradas de duas a oito alterações histológicas, daquelas estabelecidas pela OMS,²² sendo as mais frequentes: hiperplasia basilar, ceratinização individual ou de grupos de células na camada espinhosa, hiperromatismo nuclear e projeções epiteliais em forma de gota. As lesões foram classificadas, de acordo com o sistema de gradação de Bánóczy & Csiba,⁴ em displasias leves (cinco casos), moderadas (oito casos) e severas (três casos) (Figuras 1, 3 e 5).

Em todos os cortes histológicos examinados, as AgNORs foram evidenciadas como pontos acastanhados dentro do núcleo celular, exibindo forma predominantemente arredondada e variações de número e diâmetro (Figuras 2, 4 e 6). Os resultados obtidos das análises quantitativa e dimensional das AgNORs, em valores médios, encontram-se discriminados, respectivamente, nas Tabelas 1 e 2.

Foi utilizado o teste *t* para verificar a hipótese de igualdade entre a primeira e a segunda contagem, quanto ao número médio de AgNORs/núcleo, em cada grupo histológico das displasias epiteliais, não sendo encontradas diferenças significativas entre elas. Para testar as hipóteses de igualdade quantitativa e dimensional das AgNORs entre os graus leve, moderado e severo de displasia epitelial, foi realizada análise de variância, não tendo sido detectada nenhuma diferença significativa.

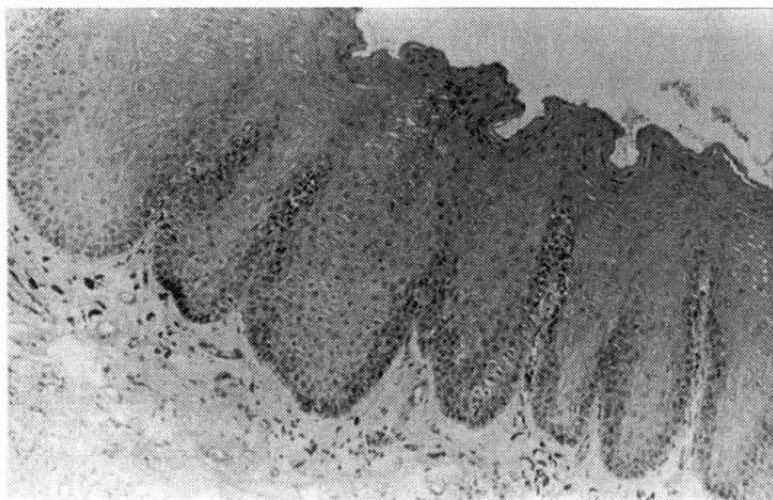


FIGURA 1 - Displasia epitelial leve exibindo hiperplasia basilar e projeções epiteliais em forma de gota. H/E 100 \times .

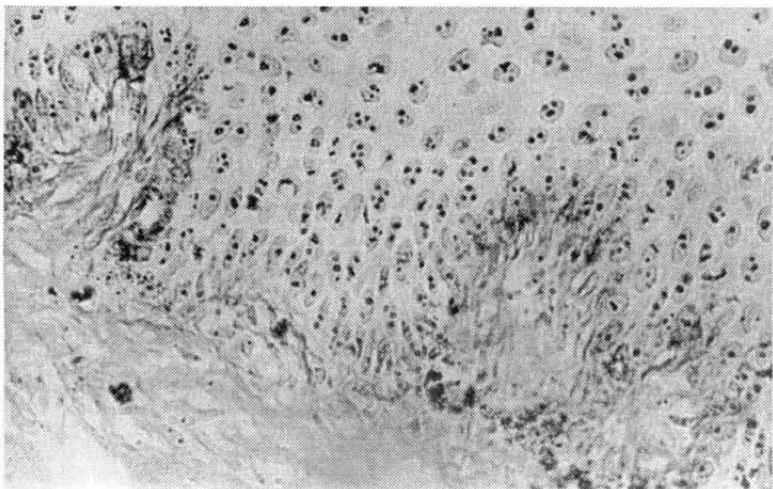


FIGURA 2 - Displasia epitelial leve. AgNORs dispersas pelos núcleos celulares exibindo número variável e forma arredondada. AgNOR 400 \times .

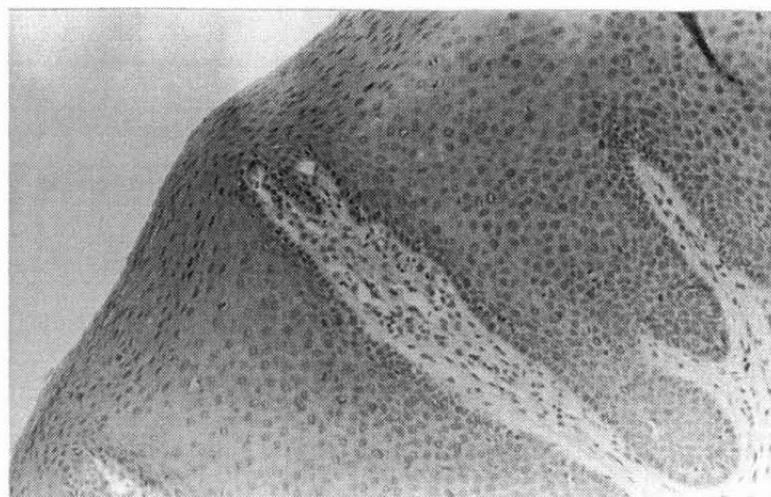


FIGURA 3 - Displasia epitelial moderada. Observar o aumento do número de figuras de mitose e presença de algumas delas no terço superficial do epitélio. H/E 100 \times .

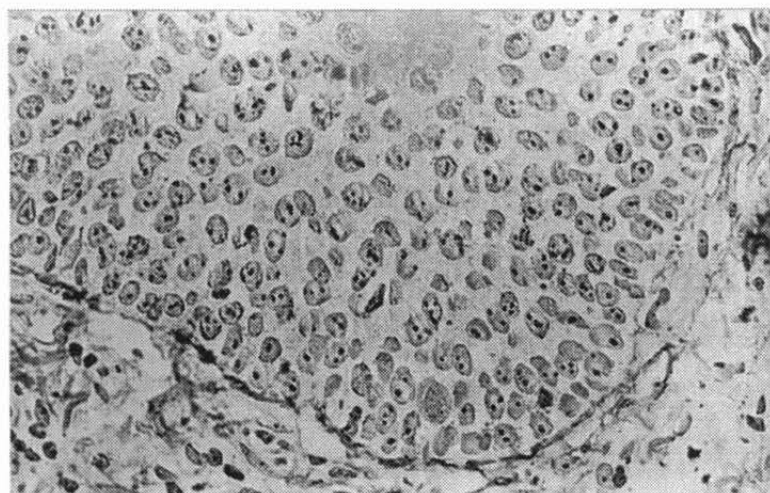


FIGURA 4 - Displasia epitelial moderada. AgNORs arredondadas dispersas pelos núcleos celulares. AgNOR 400 \times .



FIGURA 5 - Grau severo de displasia epitelial exibindo perda da polarização das células da camada basal e ceratinização individual de células na camada espinhosa. H/E 100 \times .

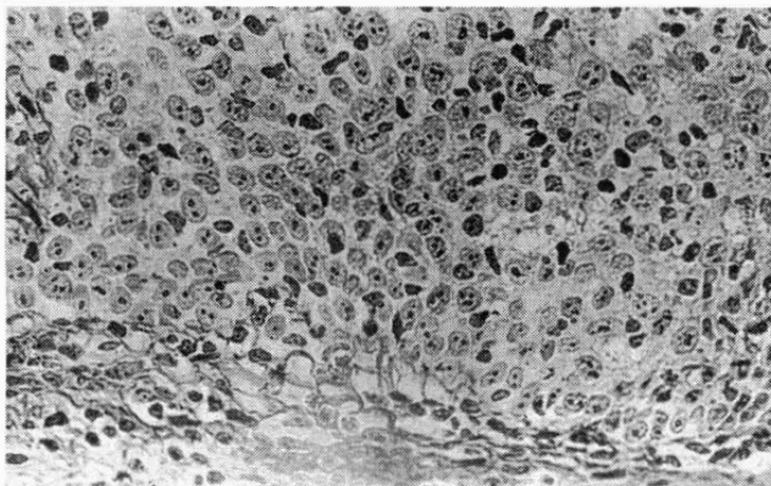


FIGURA 6 - Displasia epitelial severa. Núcleos celulares exibindo AgNORs arredondadas e em número variável. AgNOR 400 \times .

Tabela 1 – Números médios de AgNORs/núcleo obtidos nas duas contagens realizadas em displasias epiteliais leves, moderadas e severas. Natal/RN – 1996

Displasia leve		Displasia moderada		Displasia severa	
1ª	2ª	1ª	2ª	1ª	2ª
2,30	2,52	3,03	2,96	2,19	2,59
2,91	3,29	2,99	2,95	2,03	2,29
2,44	2,79	2,44	2,29	2,69	2,93
2,00	2,06	1,82	2,04		
1,15	2,50	1,82	1,79		
		2,47	2,82		
		2,10	2,19		
		2,06	2,25		
2,36	2,63	2,34	2,41	2,30	2,60
2,49		2,38		2,45	

Tabela 2 – Diâmetros médios (μm) das AgNORs registrados nos diversos tipos histológicos das displasias epiteliais orais estudadas. Natal/RN – 1996

Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa
2,64	2,03	2,32
1,57	1,66	3,24
1,62	1,72	2,35
2,41	1,64	
2,35	2,90	
	2,98	
	2,28	
	2,67	
2,12	2,23	2,64

Discussão

Displasia epitelial é um termo histológico utilizado para designar lesões nas quais são encontradas características de atipia celular em parte da espessura do epitélio.²³ Diversos estudos sobre a displasia epitelial foram realizados anteriormente à formalização das características histológicas desta patologia,^{3, 4, 18, 19, 23} até que em 1978 a OMS²² estabeleceu uma listagem das alterações histológicas que poderiam ser encontradas nesta lesão. Estes critérios foram utilizados no presente trabalho na análise histológica de 16 casos de displasia epitelial de mucosa oral, tendo sido encontradas de duas a oito características de atipia por lesão, sendo as mais frequentes a hiperplasia basilar, ceratinização individual ou de grupos de células na camada espinhosa, projeções epiteliais em forma de gota e hiper cromatismo nuclear.

Buscando uma maior objetividade na gradação das displasias epiteliais, utilizamos o sistema proposto por Bánóczy & Csiba,⁴ segundo o qual as lesões são classificadas em leves, moderadas ou severas, de acordo com o número de alterações celulares que exibem. Constatamos que este é um método simples, que pode ser utilizado rotineiramente em lâminas coradas pela técnica convencional da hematoxilina e eosina e examinadas ao microscópio de luz. Percebemos, entretanto, que este sistema, apesar de ser quantitativo, ainda deixa alguma margem para subjetividade, uma vez que o patologista precisa avaliar até que ponto a presença de determinada alteração histológica, ainda que em quantidade mínima, deva ser considerada significativa. Concordamos com Nunes,²⁰ quando este afirma que a gradação final da displasia epitelial talvez não seja dependente somente das alterações presentes, mas também da quantidade destas e/ou do tamanho da área afetada.

A displasia epitelial, quando deixada a seu próprio curso, pode permanecer estática, aumentar de tamanho ou severidade, regredir espontaneamente ou sofrer transformação maligna.¹⁹ Devido a esta imprevisibilidade no seu comportamento biológico, têm surgido diversos trabalhos com o objetivo de ampliar os conhecimentos a respeito da displasia epitelial, utilizando metodologias variadas, como citometria de imagem,¹ análise morfométrica,⁶ avaliação do infiltrado inflamatório subepitelial e peritumoral¹⁶ e utilização de marcadores biológicos como a proteína p53,^{27, 34} as lectinas,³⁰ os antígenos de grupo sanguíneo⁸ e os antígenos associados à proliferação celular, como o PCNA^{11, 32} e o Ki-67.³²

Uma outra metodologia que vem sendo bastante explorada em histopatologia é a técnica do AgNOR, com o auxílio da qual são avaliados número, tamanho e distribuição das NORs coradas pela prata, a fim de se obterem indícios sobre a atividade celular da lesão estudada, bem como sobre seu comportamento biológico.^{9, 10, 17, 29, 33} Diversos trabalhos têm utilizado este método de coloração na avaliação de lesões epiteliais de mucosa oral.^{2, 5, 13, 20, 26, 28, 31, 35} A técnica do AgNOR tem se mostrado útil na gradação da fibrose submucosa oral²⁶ e como marcador biológico de alterações celulares incipientes em mucosa oral adjacente a lesões carcinomatosas.³¹ Cabrini et al.⁵ observaram diferenças significativas na distribuição, volume, número e forma das AgNORs entre mucosa normal, papiloma e carcinoma de células escamosas, enquanto Warnakulasuriya & Johnson³⁵ detectaram um aumento na contagem de AgNORs em lesões orais na seguinte ordem: ceratose benigna, displasia epitelial e carcinoma.

Nós realizamos a análise quantitativa e dimensional de AgNORs em displasias epiteliais orais leves, moderadas e severas com o objetivo de verificar os níveis de atividade celular exibidos pelos diferentes graus da lesão e a possibilidade de haver um caráter evolutivo entre eles. A análise dimensional das AgNORs forneceu médias de 2,12 μm , 2,23 μm e 2,64 μm , respectivamente, para os graus leve, moderado e severo das displasias epiteliais estudadas. Os números médios de AgNORs/núcleo encontrados nas displasias epiteliais avaliadas foram: 2,49 para o grau leve, 2,38 para o moderado e 2,45 para o grupo das displasias severas. De acordo com os nossos resultados, não existe diferença estatisticamente significativa quanto ao número médio de AgNORs/núcleo, nem quanto ao diâmetro médio das AgNORs entre as displasias epiteliais orais leves, moderadas e severas. Pela metodologia aplicada, não foi possível, portanto, detectar diferenças nos níveis de atividade celular exibidos pelos três graus histológicos da displasia epitelial oral, estabelecidos com base no sistema de gradação proposto por Bánóczy & Csiba.⁴

Nossos resultados discordam dos achados de Nunes,²⁰ que revelaram um aumento na contagem de AgNORs com o agravamento da displasia epitelial oral. Estão, entretanto, em concordância com os resultados encontrados por Kahn et al.,¹³ que não demonstraram diferenças significativas no número de AgNORs/núcleo entre os diversos graus de displasia epitelial, o que os levou à afirmação de que a técnica do AgNOR não pode ser utilizada na gradação das displasias epiteliais de mucosa oral. É possível que não tenhamos encontrado uma correlação

positiva entre o número e o tamanho médios das AgNORs e a gravidade da displasia epitelial em virtude de o sistema de classificação proposto por Bánóczy & Csiba,⁴ utilizado neste trabalho, não retratar com a precisão necessária a gradação histológica das displasias epiteliais orais. Devemos levar em consideração, ainda, a imprevisibilidade do comportamento biológico desta lesão. Sobre este aspecto, consideramos muito apropriado para a displasia epitelial um comentário feito por Nunes²⁰ em relação à leucoplasia oral, quando este sugere que uma maior ou menor contagem de AgNORs pode apontar, na realidade, uma evolução ou regressão da lesão, a despeito de sua gradação histológica.

Conclusão

- Não existe diferença estatisticamente significativa quanto ao número e diâmetro médios das AgNORs entre as displasias epiteliais orais leves, moderadas e severas, classificadas de acordo com o método de Bánóczy & Csiba.⁴
- Pela metodologia aplicada, não foi possível detectar diferenças nos níveis de atividade celular exibidos pelos graus leve, moderado e severo da displasia epitelial oral, determinados segundo o sistema de gradação estabelecido por Bánóczy & Csiba.⁴

BARROS, S. S. L. V., FREITAS, R. de A. Argyrophilia in nucleolar organizer regions in epithelial dysplasia of the oral mucosa. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.26, n.1, p.189-202, 1997.

- *ABSTRACT: Sixteen cases of oral epithelial dysplasia were studied by means of morphologic analysis and quantitative and dimensional analyses of the nucleolar organizer regions (NORs). The morphologic analysis was realized according to the World Health Organization (WHO) criteria, and the lesions were graded according to the Bánóczy & Csiba sistem, with five cases regarded as being mild dysplasia, eight as moderate dysplasia and three as severe dysplasia. The average AgNOR count per nucleus for each histologic group of epithelial dysplasia was calculated as follows: mild dysplasia (2.49), moderate dysplasia (2.48) and severe dysplasia (2.35). The mean diameter of AgNORs was 2.12 μm , 2.23 μm and 2.64 μm , for mild dysplasia, moderate dysplasia and severe dysplasia, respectively. No significant differences were found between the three histologic degrees of epi-*

thelial dysplasia, in regards to the number and the size of the diameter of the AgNORs.

- **KEYWORDS:** Epithelial dysplasia; AgNOR.

Referências bibliográficas

- 1 ABDEL-SALAM, M. et al. Prediction of malignant transformation of oral epithelial lesions by image cytometry. *Cancer*, v.62, p.1981-7, 1988.
- 2 ARRUDA, M. L. S. *Regiões organizadoras nucleolares em carcinoma epidermóide da cavidade oral*. Natal, 1995. 102p. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- 3 BÁNÓCZY, J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J. Maxillofac. Surg.*, v.5, p.69-75, 1977.
- 4 BÁNÓCZY, J., CSIBA, A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia: analysis and follow-up study of 12 cases. *Oral Surg.*, v.42, p.766-74, 1976.
- 5 CABRINI, R. L. et al. Morphometric study of nucleolar organizer regions in human oral normal mucosa, papilloma and squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.*, v.21, p.275-9, 1992.
- 6 COSTA, A. L. L. *Análise morfológica e morfométrica das displasias epiteliais e hiperkeratoses, da mucosa oral, no homem*. Natal, 1994. 101p. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- 7 CROCKER, J. Nucleolar organiser regions. *Curr. Top. Pathol.*, v.82, p.91-150, 1990.
- 8 DABELSTEEN, E. et al. Accumulation of a blood group antigen precursor in oral premalignant lesions. *Cancer Res.*, v.43, p.1451-4, 1983.
- 9 DERENZINI, M. et al. Interphasic nucleolar organizer region distribution as a diagnostic parameter to differentiate benign from malignant epithelial tumors of human intestine. *Virchows Arch.*, v.54, p.334-40, 1988.
- 10 FREITAS, R. A., ARAÚJO, V. C., ARAÚJO, N. S. Argyrophilia in nucleolar organizer regions (AgNOR) in adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary glands. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, v.250, p.213-7, 1993.
- 11 HUANG, W. Y. et al. Histopathologic evaluation of proliferating cell nuclear antigen (PC10) in oral epithelial hyperplasias and premalignant lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.78, p.748-54, 1994.

- 12 JONG, W. F. B. et al. Epithelial dysplasia in oral liquen planus: a preliminary report of a Dutch-Hungarian study of 100 cases. *Int. J. Oral Surg.*, v.13, p.221-5, 1984.
- 13 KAHN, M. A. et al. Comparing flow cytometric analysis and nucleolar organizer region enumeration in archival oral premalignant lesions. *J. Oral Pathol. Med.*, v.22, p.257-62, 1993.
- 14 KATZ, H. C., SHEAR, M., ALTINI, M. A critical evaluation of epithelial dyplasia in oral mucosal lesions using the Smith-Pindborg method of standardization. *J. Oral Pathol.*, v.14, p.476-82, 1985.
- 15 KAUGARS, G. E., BURNS, J. C., GUNSOLLEY, J. C. Epithelial dysplasia of the oral cavity and lips. *Cancer*, v.62, p.2166-70, 1988.
- 16 LÖNING, T., BURKHARDT, A. Plasma cells and immunoglobulin-synthesis in oral precancer and cancer. *Virchows Arch.*, v.384, p.109-20, 1979.
- 17 MEDEIROS, M. C. S. *Análise quantitativa das regiões organizadoras nucleolares nos diversos tipos histológicos do ameloblastoma e no tumor odontogênico adenomatóide*. Natal, 1995. 100p. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- 18 MEHTA, F. S., PINDBORG, J. J. Spontaneous regression of oral leukoplakias among Indian villagers in a 5 year follow-up study, *Comm. Dent. Oral Epidemiol.*, v.2, p.80-4, 1974.
- 19 MINCER, H. H., COLEMAN, S. A., HOPKINS, K. P. Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia. *Oral Surg.*, v.33, p.389-99, 1972.
- 20 NUNES, F. D. *Leucoplasia bucal: aspectos morfológicos, imunohistoquímicos e histoquímicos*. São Paulo, 1991. 85p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- 21 NUNES, F. D. et al. Estudo de otimização da técnica AgNOR. In: REUNIÃO CIENTÍFICA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISAS ODONTOLÓGICAS, 6, 1990, Pirassununga. *Anais...* Pirassununga, 1990, p.31.
- 22 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Colaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesion: on aid to studies on oral precancer. *Oral Surg.*, v.46, p.518-38, 1978.
- 23 PINDBORG, J. J., DAFTARY, D. K., MEHTA, F. S. A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. *Oral Surg.*, v.43, p.383-90, 1977.
- 24 PINDBORG, J. J., REIBEL, J., HOLMSTRUP, P. Subjectivity in evaluating oral epithelial dysplasia, carcinoma in situ, and initial carcinoma. *J. Oral Pathol.*, v.14, p.698-708, 1985.
- 25 PLOTON, D. et al. Improvent in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem. J.*, v.18, p.5-14, 1986.

- 26 RAJENDRAN, R., NAIR, S. M. Silver-binding nucleolar organizer region proteins as a possible prognostic indicator in oral submucous fibrosis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.74, p.481-6, 1992.
- 27 REGEZI, J. A. et al. p53 protein expression in sequential biopsies of oral dysplasias and in situ carcinomas. *J. Oral Pathol. Med.*, v.24, p.18-22, 1995.
- 28 ROLDAN, M. J. A. et al. Análisis de la tición de AgNORs en las lesiones premalignas de la mucosa oral. *Rev. Actual. Odonto-Estomatol. Esp.*, v.1, p.55-62, 1994.
- 29 ROSA, J., MEHTA, A., FILIPE, M. I. Nucleolar organizer regions in gastric carcinoma and its precursor stages. *Histopathol.*, v.16, p.265-9, 1990.
- 30 SAKU, T., OKABE, H. Differential lectin-bindings in normal and precancerous epithelium and squamous cell carcinoma of oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.*, v.18, p.438-45, 1989.
- 31 SCHWINT, A. E. et al. Nucleolar organizer regions in lining epithelium adjacent to squamous cell carcinoma of human oral mucosa. *Cancer*, v.73, p.2674-79, 1994.
- 32 SCULLY, C., BURKHARDT, A. Tissue markers of potentially malignant human oral epithelial lesions. *J. Oral Pathol. Med.*, v.22, p.246-56, 1993.
- 33 SERAFIM, F. M. A. *AgNOR em cisto dentígero e ceratocisto odontogênico – análise comparativa*. Natal, 1993. 78p. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- 34 WARNAKULASURIYA, K. A. A. S., JOHNSON, N. W. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *J. Oral Pathol. Med.*, v.21, p.404-8, 1992.
- 35 ———. Nucleolar organiser region (NOR) distribution as a diagnostic marker in oral keratosis, dysplasia and squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med.*, v.22, p.77-81, 1993.