

**Universidade Federal Fluminense**

**ANDRÉ AGUIAR MARQUES**

**ANÁLISE DA SOBREVIDA GERAL EM PACIENTES ADULTOS  
JOVENS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE  
BOCA ATENDIDOS NO INCA NO PERÍODO DE 2001-2003**

**Niterói  
2011**

**ANDRÉ AGUIAR MARQUES**

**ANÁLISE DA SOBREVIDA GERAL EM PACIENTES ADULTOS  
JOVENS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE  
BOCA ATENDIDOS NO INCA NO PERÍODO DE 2001-2003**

**Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Patologia da Universidade  
Federal Fluminense como requisito parcial  
para a obtenção do Grau de Mestre.  
Área de concentração: Patologia Humana**

Orientadora: Simone de Queiroz Chaves Lourenço  
Co-orientadora: Danielle Resende Camisasca Barroso

**Niterói  
2011**

Marques, André Aguiar

Análise da sobrevida geral em pacientes adultos jovens com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA no período de 2001 a 2003 / André Aguiar Marques. Niterói, 2011.

111f.

Dissertação de Mestrado (Patologia Bucodental – Programa de Pós-Graduação em Patologia) – Universidade Federal Fluminense  
Orientadora: Simone de Queiroz Chaves Lourenço  
Co-orientadora: Danielle Resende Camisasca Barroso  
Bibliografia: f.97-1109

1. CÂNCER DA BOCA. 2. ADULTOS JOVENS. 3..ANÁLISE DE SOBREVIDA 4. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS  
I. Universidade Federal Fluminense. II. Título.

**ANDRÉ AGUIAR MARQUES**

**ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA GERAL EM PACIENTES ADULTOS JOVENS COM  
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA ATENDIDOS NO INCA NO  
PERÍODO DE 2001-2003**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre. Área de concentração: Patologia Humana.

Aprovado em        de Fevereiro de 2011

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dra. Márcia Grillo Cabral**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

**Prof. Dra Vania Gloria Silami Lopes**  
Universidade Federal Fluminense – UFF

**Prof. Dra Marise Souto Rebelo**  
Instituto Nacional de Câncer - INCA

*A minha esposa Raquel e meu filho Lucas  
- para sempre meu amor*

---

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Raquel, meu amor, por estar ao meu lado durante todos esses anos e principalmente por ter sido companheira e compreendido minha ausência neste período que coincidiu com o nascimento desse cara que virou nossas vidas de cabeça para baixo. Muito obrigado por ter me dado o Lucas, realização do nosso sonho e fortalecimento do nosso amor e da nossa família. Raquel, sem você eu não conseguiria.

Agradeço aos meus pais e sogros pelo amor e pelo suporte que sempre deram a mim e a Raquel e continuam dando ao neto que chegou. Sempre estiveram disponíveis em todos os momentos seja para o que fosse preciso.

Minhas queridas irmãs Tatá e Bárbara, meu amigo Marcos e meu cunhado Pedro. Meus afilhados Gabriel, Miguel, Pedro e Igor. Vocês me trouxeram muita felicidade. Amo todos vocês.

Agradeço ao Sr. TC Marques, subdiretor da Policlínica Militar da Praia Vermelha e Maj Charles, chefe da Divisão de Odontologia, que sempre me apoiaram durante esses anos que tive que me dividir entre as minhas funções como cirurgião bucomaxilofacial militar e aluno de mestrado. Não foi fácil, mas os senhores me ofereceram uma flexibilidade para a escolha de horários que por diversas oportunidades me permitiu assistir a todos os créditos do curso e realizar a pesquisa. Espero poder retribuir ao Exército Brasileiro pelo incentivo que meus superiores me deram.

Professora Simone Lourenço, a senhora foi exatamente o que eu precisava e esperava encontrar no Mestrado. Eu buscava uma orientação objetiva,

firme, mas ao mesmo tempo paciente com as minhas dificuldades e principalmente competente para me conduzir em um trabalho de pesquisa. Agradeço muito pela confiança depositada em mim e pela maneira gentil e educada que sempre me tratou. A senhora terá para sempre meu carinho e meu respeito.

Minha professora, co-orientadora e amiga Danielle Camisasca; sua participação foi fundamental. Considero você como uma das pessoas que mais marcaram a minha vida profissional. A maneira como me orientou foi um exemplo que levarei para sempre. Você não faz somente o seu trabalho, como já me disse em uma oportunidade. Você é uma profissional talentosa e nasceu para isso.

Agradeço a todos os companheiros do grupo de pesquisa coordenado pela professora Simone, em especial a Vagner Bernardo, Júlia Honorato, Marcos Silami e Luisa Buexm, que me mostraram a força que tem um grupo e aonde juntos somos capazes de chegar. Vocês tiveram grande importância e esse trabalho foi concluído pela motivação do trabalho em grupo. .

Por fim, agradeço a todos do Arquivo Médico do INCA, principalmente a Lucinéia, que resgatou os quase 2000 prontuários que utilizamos nesse trabalho em um período de poucos meses de coleta. A senhora sempre me atendeu com enorme boa vontade apesar da grande quantidade de prontuários que eu solicitava semanalmente.

---

## RESUMO

Estudos recentes descrevem o aparecimento de CCE de boca em pacientes adultos jovens, com menos de 40 anos, representando aproximadamente 6% de todos os casos de câncer de boca. Há controvérsias relacionadas aos fatores de risco e etiológicos, bem como ao comportamento biológico do câncer de boca nesse grupo de pacientes quando comparados aos dados bem estabelecidos em pacientes com idade mais avançada. Esse trabalho teve como objetivo verificar a sobrevida global em pacientes adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas (CCE) de boca no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre 2001 e 2003. Foi realizado um estudo retrospectivo em prontuários de pacientes com CCE de boca primário diagnosticados no período de 2001 a 2003, no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro. Inicialmente foram selecionados 1846 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de boca e orofaringe da base de dados do Departamento de Patologia do INCA. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão foi estabelecida o banco de dados final de 685 pacientes para levantamento de dados sócio-demográficos e clínico-patológicos. Foi feita a análise descritiva do banco de dados e aplicado o teste do qui-quadrado para comparação das variáveis em relação à idade. Análise de sobrevida usando o método Kaplan-Meier foi realizada nos pacientes adultos jovens ( $\leq 40$  anos) com CCE de boca e o teste de log-rank, para comparação das curvas. O método de regressão de Cox foi utilizado para identificar as variáveis independentes. As decisões estatísticas foram tomadas ao nível de significância de 0,05 e para a análise estatística utilizou-se o software SPSS (Statistic Package for Social Sciences) versão 10.0. A análise dos 685 casos do estudo revelou predomínio do sexo masculino, com 533 casos (77,81%). A idade variou de 17 a 101 anos, com idade média de 59,1 anos, sendo 38 pacientes (5,54%) com idade igual ou inferior a 40 anos. Foram acometidos principalmente pacientes brancos (n=393, 57,37%), analfabetos ou que estudaram até o ensino fundamental (n=571, 84,72%), tabagistas (n=509, 74,31%) e etilistas (n=423, 61,75%). A localização anatômica mais acometida foi a língua (n=352, 51,39%). Em comparação com pacientes acima de 40 anos, os pacientes jovens com diagnóstico de CCE de boca apresentaram maior escolaridade (p=0,006), estágio patológico mais avançado (p=0,037) e maior proporção de tratamento com radio e quimioterapia (p=0,002). A análise de sobrevida global não revelou diferença significativa entre os grupos, contudo no grupo de pacientes adultos jovens apresentaram melhor sobrevida (p<0,05) os pacientes tratados com cirurgia, de maior escolaridade, com estágio clínico inicial (I e II), tumores de menor diâmetro (T1 e T2) e sem acometimento de linfonodos ao exame clínico (cN0). O modelo de Cox revelou que o tabagismo, o etilismo e o acometimento de linfonodos ao exame clínico inicial (cN inicial) podem ser considerados fatores prognósticos independentes para pior sobrevida global no grupo de pacientes jovens. Com base nesses resultados conclui-se que o perfil de pacientes adultos jovens com CCE de boca apresenta-se distinto quanto ao nível de escolaridade (maior) e por mostrar uma maior tendência para localização em língua. Quanto aos fatores prognósticos (tabagismo, etilismo e acometimento de linfonodos) mostram-se semelhantes aos idosos. A sobrevida global foi semelhante em pacientes jovens quando comparada aos pacientes com idade mais avançada.

**Palavras chaves:** adultos, adultos jovens, análise de sobrevida, prognóstico, carcinoma de células escamosas, câncer da boca.



---

## ABSTRACT

Recently oral squamous cell carcinoma has been described in young people under the age of 40 and it is responsible for 6% of all oral cancer cases. There are many controversies concerning the role of risk and etiologic factors, as well as tumor behavior in the young when compared to well established data in middle aged patients. The aim of this study was to analyze overall survival in young patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma (OSCC) at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) between 2001 and 2003. This retrospective study analyzed the records of patients with primary OSCC diagnosed at Brazilian National Cancer Institute between 2001 and 2003. At first, 1846 records from patients with cancer of the oral cavity and oropharynx were retrieved from the database of the Pathology Division of INCA. After inclusion and exclusion criteria have been applied, the final sample was composed of 685 patients. Sociodemographic and clinicopathologic data were acquired from their files. Descriptive statistics were calculated for the whole sample and chi-square test used to compare them according to age groups. Survival analysis was calculated using the Kaplan-Meier method in an attempt to identify survival predictors for young adults ( $\leq 40$  anos) with OSCC. Prognostic factors were analyzed using the Cox proportional hazard model. A p-value  $<.05$  was considered significant. SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) was employed in the analysis. Patients were mostly male (n=533, 77,81%) with an age range from 17 to 101 years old (mean 59,1 years). Of those, 38 (5,54%) patients were younger than 40 years old. Typically, the sample was composed by Caucasian (n=393, 57.37%) patients, illiterate or with basic education (n=571, 84.72%) who smoke (n=509, 74.31%) and drink (n=423, 61,75%). Most tumors were located in the tongue (n=352, 51.39%). When compared to older patients, young adults with OSCC had higher education (p=.006), advanced pathologic stage (p=.037) and a greater proportion of patients were treated with chemotherapy and radiation (p=.002). No statistically significant differences were observed in overall survival when comparing age groups. However, a better overall survival (p<.05) was observed among young adults treated with surgery, with higher education, presenting smaller tumors (T1 and T2) clinically staged as stage I and II, with no clinically detected lymph node metastasis (cN0). Cox regression model showed that smoking, drinking and metastasis to lymph nodes at the initial clinical exam (initial cN) were independent prognostic factors of a worst overall survival in young patients. This results show that OSCC young adults profile distinguishes from older patients in that they usually have a higher education and strong tendency for tongue localization. As for the prognostic factors (smoking, drinking and lymph node metastasis) they do not differ from classic predictive factors. Overall survival was similar in young adults and patients aged more than 40 years old.

**Key words:** Squamous cell carcinoma, oral cancer, prognosis, survival analysis, young adult, adult.

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**CCE:** carcinoma de células escamosas

**CCEB:** carcinoma de células escamosas de boca

**CEP:** comitê de ética em pesquisa

**cTNM:** estadiamento clínico

**CID-O:** Classificação Internacional de Doenças para Oncologia

**DIPAT:** Divisão de Patologia do INCA

**DNA:** ácido desoxirribonucléico

**HUAP:** Hospital Universitário Antônio Pedro

**INCA:** Instituto Nacional de Câncer

**KM:** Kaplan-Meier

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**p53:** proteína 53 kDa

**pTNM:** estadiamento patológico

**pT:** variável T (tamanho) do TNM

**pN:** variável N (linfonodos) do TNM

**SPSS:** pacote estatístico para ciências sociais (*statistical package for social sciences*)

**STP:** Segundo tumor primário

**TNM:** sistema de estadiamento de neoplasias malignas “*tumor-node-metastasis*”

**UFF:** Universidade Federal Fluminense

---

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
2.1 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CCE) DE BOCA .....	17
2.2 FATORES DE RISCO PARA O CCE DE BOCA .....	20
2.2.1 Tabaco.....	20
2.2.2 Álcool.....	22
2.2.3 Dieta.....	24
2.2.4 Agentes infecciosos.....	26
2.3 FATORES PROGNÓSTICOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA.....	29
2.3.1 Relacionados ao tumor.....	30
2.3.2 Relacionados ao tratamento.....	33
2.3.3 Relacionados ao paciente.....	34
2.4 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA EM ADULTOS JOVENS.....	35
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	45
3.1 OBJETIVO GERAL.....	45
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	46
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	46
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	47
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	47
4.4 COLETA DE DADOS.....	48
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	54
4.5.1 Associação das variáveis.....	55
4.5.2 Análise de sobrevida.....	55
<b>5. RESULTADOS</b> .....	57
5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	57
5.1.1 Dados Demográficos.....	57
5.1.2 Dados Clínicos.....	60
5.1.3 Dados Patológicos.....	64
5.2 ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	65
5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA.....	75
5.3.1 Análise da sobrevida global em relação aos fatores clínico-patológicos de	75

pacientes adultos jovens.....	
5.4 ANÁLISE MULTIVARIADA.....	83
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>84</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>98</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>100</b>
<b>9. ANEXO.....</b>	<b>113</b>

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Principais fatores prognósticos para CCE de boca.....	30
<b>Tabela 2:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por grupo etário segundo média e mediana, INCA – 2001 a 2003.....	57
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca pelas características sociodemográficas, INCA – 2001 a 2003.....	59
<b>Tabela 4:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por localização anatômica, INCA – 2001 a 2003.....	60
<b>Tabela 5:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca pelos fatores relacionados ao tumor (tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, ocorrência de metástase, Estádio clínico inicial e Estádio clínico final), INCA – 2001 a 2003.....	62
<b>Tabela 6:</b> Distribuição dos casos de carcinoma de células escamosas de boca por tratamento realizado, esvaziamento cervical e ocorrência de margens livres, INCA – 2001 a 2003.....	64
<b>Tabela 7:</b> Distribuição dos casos de carcinoma de células escamosas de boca por grau de diferenciação celular, INCA – 2001 a 2003.....	65
<b>Tabela 8:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca pela escolaridade segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	67
<b>Tabela 9:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por localização anatômica segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	68
<b>Tabela 10:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por sexo, raça, tabagismo e etilismo segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003....	69
<b>Tabela 11:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por Tamanho do tumor, Comprometimento de linfonodos e Ocorrência de metástase, Estádio clínico inicial e Estádio clínico final segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	70
<b>Tabela 12:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por tratamento realizado, esvaziamento cervical e ocorrência de margens livres segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	71
<b>Tabela 13:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por Tamanho do tumor, Comprometimento de linfonodos e Estadiamento do tumor após procedimento cirúrgico segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	72
<b>Tabela 14:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por grau de diferenciação celular segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	73

<b>Tabela 15:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por presença de recidiva e tipo de recidiva segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	73
<b>Tabela 16:</b> Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por ocorrência de óbito segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.....	74
<b>Tabela 17:</b> Distribuição da variável ano da biópsia em relação à idade. As análises foram feitas pelo teste do qui-quadrado.....	74
<b>Tabela 18:</b> Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade <40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por sexo, raça e escolaridade, no INCA – 2001 a 2003.....	76
<b>Tabela 19:</b> Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade <40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por tabagismo e etilismo, no INCA – 2001 a 2003.....	76
<b>Tabela 20:</b> Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade <40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por localização anatômica, no INCA – 2001 a 2003.....	77
<b>Tabela 21:</b> Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade <40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por estágio clínico inicial, tamanho do tumor, presença de linfonodos, estágio clínico final, classificação OMS, tratamento realizado, presença e tipo de recidiva. no INCA – 2001 a 2003.....	78
<b>Tabela 22:</b> Modelo de Cox para Sobrevida Geral.....	81

---

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Curva de sobrevida geral para grupo etário de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003.....	75
<b>Gráfico 2:</b> Curva de sobrevida geral para escolaridade de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003.....	79
<b>Gráfico 3:</b> Curva de sobrevida geral para tratamento realizado de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003.....	80
<b>Gráfico 4:</b> Curva de sobrevida geral para tamanho do tumor de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003.....	81
<b>Gráfico 5:</b> Curva de sobrevida geral para acometimento de linfonodos de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003.....	82
<b>Gráfico 6:</b> Curva de sobrevida geral para estágio clínico inicial de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003.....	83





---

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) de boca é um crescente problema em várias regiões do mundo, sendo considerado junto com o de orofaringe como o sexto tipo de câncer mais comum no mundo (WARNAKULASURIYA, 2009).

Estima-se que ocorram, no ano de 2011, cerca de 14120 casos novos de neoplasias malignas em cavidade oral, correspondendo a aproximadamente 3,76% de todos os casos de câncer no Brasil. (INCA, 2009)

O tabaco e o álcool são os fatores de risco predominantes estando presentes em aproximadamente 75% dos casos de câncer de boca e orofaringe (BARNES et. al., 2005).

O carcinoma de células escamosas de boca é uma doença que ocorre preferencialmente em homens nas 6ª e 7ª décadas de vida, sendo raro em adultos jovens abaixo de 50 anos. Aproximadamente 6% de todos os casos de câncer de boca acometem adultos jovens com menos de 45 anos (LLEWELLYN et al., 2001).

Estudos recentes têm demonstrado que o CCE de boca, especialmente o câncer de língua, em pacientes adultos jovens é cada vez mais comum em todo o mundo. Há controvérsias na literatura mundial relacionadas aos fatores etiológicos e ao comportamento biológico do CCE de boca em pacientes adultos jovens comparados aos dados bem estabelecidos em pacientes com idade mais avançada.

Uma hipótese sugere ser resultado de um aumento da exposição a fatores de risco conhecidos como o tabaco e bebidas alcoólicas nesse grupo (MACKENZIE et al., 2000). No entanto, o menor tempo de exposição a esses fatores sugerem que o CCE de boca em pacientes jovens pode estar associado a uma predisposição genética sendo considerado uma doença distinta da já conhecida em pacientes com idade mais avançada (SON & KAPP, 1985).

Até o momento, poucos estudos (HIROTA et al., 2008; RIBEIRO et al., 2009; KAMINAGAKURA et al., 2010) foram feitos no Brasil descrevendo o perfil de pacientes jovens com CCE de boca e analisando os fatores de risco e prognósticos associados à sobrevida.

---

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA**

O carcinoma de células escamosas representa mais de 90% de todas as lesões malignas orais do trato aerodigestivo superior. O câncer de boca é um crescente problema em várias partes do mundo, sendo considerado junto com o de orofaringe como o sexto tipo de câncer mais comum. (WARNAKULASURIYA, 2009).

As principais áreas caracterizadas por altas taxas de incidência de câncer de boca são o sul e sudeste da Ásia (Sri Lanka, Índia, Paquistão e Taiwan), Oeste (França) e Leste da Europa (Hungria, Eslováquia, Eslovênia), partes da América Latina (Brasil, Uruguai e Porto Rico) e algumas regiões do Pacífico (Papua-Nova Guiné, Melanésia) (WARNAKULASURIYA, 2009).

No Brasil, as neoplasias malignas constituem a segunda causa de morte, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade. Estima-se que ocorram, no ano de 2011, cerca de 14120 casos novos de neoplasias malignas em cavidade oral, tendo sido incluídos nesta categoria todos os cânceres com códigos entre C00 e C10, e

correspondendo a aproximadamente 3,76% de todos os casos de câncer no Brasil, excluindo o de pele não melanoma (INCA, 2009).

Os homens são afetados mais frequentemente que as mulheres devido ao maior uso de tabaco e bebidas alcoólicas em diversos países. Na Índia são encontradas altas taxas de incidência de câncer de boca em mulheres diferentemente de outros países, devido ao hábito freqüente de mascar tabaco (BARNES et al., 2005). Na população brasileira existe um predomínio do câncer de boca em indivíduos do sexo masculino conforme foi verificado nos estudos de OLIVEIRA et al., (2008), OLIVEIRA et al., (2006) e DAHER et al., (2008).

Torna-se complicado avaliar corretamente as taxas de incidência do câncer de boca, separadamente dos tumores de orofaringe, pela dificuldade de atribuir a localização anatômica de origem do tumor, pois geralmente eles são diagnosticados em estágios avançados (BARNES et al., 2005)

Respeitando a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) (OMS, 2000), devem ser consideradas como “câncer de boca” todas as neoplasias malignas da região orofacial excluindo orofaringe (C10), nasofaringe (C11), hipofaringe (C13), glândulas salivares e pele. As localizações anatômicas são: mucosa labial (C00), língua (dois terços anteriores) (C02), rebordos alveolares superior e inferior (C03), assoalho bucal (C04), palato duro (C05) e mucosa jugal (C06) (RICHARDSON et al., 2010). O CCE de base da língua (C01) não é considerado como câncer de boca, mas sim como orofaringe. As sublocalizações anatômicas do CCE de língua classificadas como câncer de boca são: superfície dorsal e bordas lateral anterior às papilas valadas (C02.0, 1 e 3) e a superfície ventral (C02.2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Em estudo realizado por MASHBERG & SAMIT (1995) foram analisados tumores assintomáticos e de pequenas dimensões mostrando a maior frequência em assoalho bucal, superfícies ventral e lateral da língua e palato mole. Esta análise sugere que os tumores surgem nesses locais, mas sua propagação preferencial pode envolver outras localizações como a língua, sendo então registrados como lesões de língua. Podem ser considerados tumores de orofaringe quando estão localizados em base da língua (terço posterior), valécula, fossa e pilares amigdalianos, palato mole e úvula. A localização anatômica mais comum do CCE de orofaringe é na base de língua. (BARNES et al., 2005).

Tem havido uma mudança nos padrões de acometimento das neoplasias malignas de lábio e intra-oral, com uma diminuição na incidência do câncer de lábio nos últimos 30 anos, porém diversos estudos mostram um aumento na incidência do câncer de língua, especialmente em pacientes mais jovens. Sugere-se ser essa mudança atribuída ao tabagismo e ao consumo excessivo de álcool entre jovens (SCULLY & BAGAN, 2009).

O carcinoma de células escamosas (CCE) oral é principalmente encontrado em população de baixa renda e em pessoas mais idosas, sendo 90% dos casos com idade superior a 45 anos (SCULLY & BAGAN, 2009). Nos recentes estudos de pacientes com câncer de boca na população brasileira também se verificou maior acometimento em pacientes com idade acima de 45 anos sendo a média de 60 anos (OLIVEIRA et al., 2006).

Em seu estudo retrospectivo, HOLMES et al. (2010) extraíram dados de prontuários de pacientes com câncer da região de cabeça e pescoço encaminhados

à cirurgia oral e maxilofacial nos Estados Unidos durante 12 meses consecutivos e avaliaram dados sócio-demográficos e clínico-patológicos concluindo que 89% das lesões eram carcinomas de células escamosas e acometiam em sua maioria homens (1,3:1), com média de 64,4 anos e de cor branca (88,8%) e principalmente associado a utilização de tabaco (68,8%). As localizações anatômicas mais acometidas foram língua (31,1%) e assoalho de boca (18,9%).

## **2.2. FATORES DE RISCO PARA CCE DE BOCA**

O CCE de boca, assim como qualquer tipo de câncer é causado por uma mutação de DNA, frequentemente espontânea, porém ampliada pela exposição à uma extensão de fatores mutagênicos: químicos, físicos e microbianos (SCULLY & BAGAN, 2009).

Especificamente 20-30% dos casos de câncer de boca estão relacionados ao tabagismo isoladamente, com aumento para 50% em homens e quase 90% em mulheres em algumas áreas onde a prevalência do hábito de mascar betel é particularmente elevada. O restante pode estar associado ao uso abusivo de álcool (7-19% dos casos), à deficiência de micronutrientes (10-15%) e à infecção pelo papilomavírus humano (3%), geralmente relacionada a comportamento sexual. Além disso, a exposição a dois ou mais desses fatores tem um efeito sinérgico aumentando o risco de câncer de boca (PETTI, 2009).

### **2.2.1. Tabaco**

Inicialmente pode-se destacar em um panorama geral do Brasil e de suas grandes regiões que 17,5% das pessoas de 15 anos ou mais são usuárias de produtos derivados do tabaco, fumados ou não, correspondendo a um contingente de 25 milhões de pessoas (IBGE, 2009).

O percentual mais elevado de usuários está na Região Sul (19,0%) e os menores no Sudeste e Centro-Oeste (16,9%, em ambas as regiões). Destaque-se, no entanto, que em termos de contingente de fumantes, o do Sudeste é o maior – 10,5 milhões de pessoas. As parcelas de homens usuários de tabaco foram, no Brasil e em todas as regiões, maiores que as das mulheres, se aproximando do dobro no Norte e no Nordeste (IBGE, 2009).

O efeito carcinogênico do tabaco é mais do que evidente. Os produtos do tabaco estão ligados a uma variedade de cânceres, incluindo os de pulmão, cavidade bucal, cavidade nasal, laringe, orofaringe, hipofaringe, esôfago, estômago, fígado, pâncreas, bexiga, ureter, rim, colo do útero, e leucemia mielóide. São identificados mais de 60 agentes cancerígenos presentes na fumaça do cigarro (PETTI, 2009).

O risco de câncer de boca aumenta consideravelmente com o tempo de tabagismo e o número de cigarros fumados. O risco entre os ex-fumantes é consistentemente menor do que entre os fumantes atuais e há uma tendência de diminuição do risco com o aumento do número de anos desde a interrupção do hábito de fumar (IARC, 2004; PETTI, 2009).

A associação entre tabagismo e o câncer oral é dose-dependente, com o risco de desenvolvimento proporcional ao número de cigarros fumados por dia e a duração do hábito de fumar. Na ausência de outros fatores de risco coexistentes ao

tabagismo, a pouca frequência do ato de fumar diário parece não proporcionar um risco maior de câncer bucal do que o apresentado por não fumantes, enquanto que indivíduos com alta frequência diária de fumo possuem comprovadamente maior risco (PETTI, 2009). O risco de câncer de cabeça e pescoço aumenta significativamente quando a duração do tabagismo é superior a 20 anos e a frequência é superior a 20 cigarros fumados por dia (HASHIBE, et al., 2007; PETTI, 2009).

Foram encontradas evidências de sinergismo entre o fumo e as diversas causas ocupacionais para o câncer de pulmão (arsênico, asbesto e radônio) e a infecção pelo HPV humano para o câncer do colo do útero, assim como entre o fumo e o consumo de álcool para os cânceres da cavidade oral, faringe, laringe e esôfago (IARC, 2004).

O consumo moderado de tabaco (20-45 maços por ano) ou de bebida alcoólica (8-25 doses por semana) individualmente possui risco baixo ou ausente para o câncer de cabeça e pescoço. No entanto, a associação dos dois fatores altera para alto o risco de desenvolvimento de câncer nesses indivíduos (APPLEBAUM, et al., 2007).

### **2.2.2. Álcool**

O principal ingrediente ativo das bebidas alcoólicas é o etanol produzido pela fermentação de carboidratos. Apesar do etanol não ser o único constituinte dessas bebidas, os efeitos cancerígenos dos seus metabólitos são amplamente conhecidos (PETTI, 2009).



O consumo regular de álcool está associado a um risco aumentado para o câncer bucal. Essa associação é dose-dependente. Entre indivíduos que consomem 4 a 5 doses diariamente, o risco de câncer da cavidade oral é 2 a 3 vezes maior do que para os não usuários (PETTI, 2009). No entanto, não existe indicação de que esse risco esteja relacionado ao tipo de bebida alcoólica (IARC, 1988).

Pelo menos 75% dos tumores de cabeça e pescoço são atribuíveis a uma combinação de cigarro e bebidas alcoólicas. A compreensão exata da associação independente de cada um desses fatores na ausência do outro com o risco de câncer é necessária para elucidar os mecanismos de carcinogênese dos tumores e para avaliar a eficácia das intervenções destinadas a controlar qualquer fator de risco. Entre os indivíduos que nunca beberam, o tabagismo está associado ao aumento do risco para câncer de cabeça e pescoço existindo uma clara dose-dependência com a frequência, duração e número de cigarros (HASHIBE, et al., 2007).

Em seu estudo, HASHIBE et al., (2007) afirmaram que cerca de 24% dos casos de câncer entre indivíduos não usuários de bebidas alcoólicas poderiam ter sido evitados caso estes indivíduos não tivessem fumado cigarros. Entre os não usuários de tabaco, o consumo de álcool foi associado a um risco aumentado de câncer de cabeça e pescoço somente quando o álcool foi consumido em alta frequência e limitado aos casos de câncer em orofaringe, hipofaringe e laringe.

O abandono do uso do tabaco ou do álcool tem sido associado à redução do risco de câncer da cabeça e pescoço. No entanto, não está claro quantos anos devem passar após a cessação desses hábitos para que o risco seja reduzido e se

em última análise, pode ser levado ao nível de risco de indivíduos não fumantes ou não usuários de bebidas alcoólicas (MARRON et al., 2010).

Ainda segundo MARRON et al. (2010), parar de fumar tabaco por 1 a 4 anos resulta em uma redução do risco de câncer de cabeça e pescoço em 30% comparado com o indivíduo tabagista atual. Após cessar o hábito de fumar por 20 anos, o risco de ter câncer de boca e de faringe é reduzido para níveis semelhantes aos de indivíduos que nunca fumaram. Esse fato não se confirma para o risco de câncer de laringe. Para o uso de álcool, um efeito benéfico sobre o risco de câncer foi observado somente após 20 anos de abandono, obtendo-se uma diminuição de 40% do risco em relação aos usuários atuais de bebidas alcoólicas.

### **2.2.3. Dieta**

Pobres padrões alimentares, sobrepeso e obesidade são preocupações significativas para compreensão de futuros fatores que afetarão o risco de câncer. Nas últimas duas décadas esses fatores deixaram de ser problemas que afetam somente os países de renda mais alta para se tornarem uma pandemia global e estão rapidamente se tornando um problema associado a pobreza. Rápidas mudanças nos preços e sistemas de comercialização dos alimentos são as causas subjacentes a esta tendência. É necessário compreender estes fatores e programar intervenções globais para travar esta pandemia. A alternativa é uma aceleração da incidência de consumo dos principais nutrientes relacionados aos diversos tipos de câncer, principalmente em países em desenvolvimento (POPKIN, 2007).

Trinta a quarenta por cento dos casos de câncer no mundo são atribuídos a dietas pouco saudáveis, falta de atividade física e obesidade. Deficiências em

frutas, alguns vegetais e alimentos que contêm carotenóides são associados com câncer oral com alguma evidência, sendo 10-15% dos casos atribuíveis à baixa ingestão de frutos e vegetais. No entanto, os mecanismos de ação e os papéis relativos de vários micronutrientes associados ao risco de câncer oral não são completamente claros. É provável que estejam superestimados em alguns estudos observacionais (PETTI, 2009).

O uso acentuado de tabaco e bebidas alcoólicas por alguns indivíduos que possuem risco elevado de câncer de boca, em geral, tendem a levar a um consumo de baixas quantidades de frutas e legumes, dando assim origem a suspeitas de que há associação entre o consumo de frutas e vegetais com o aumento do risco de câncer de boca (BOEING et al., 2006).

Nos países em desenvolvimento, cerca de 60% dos cânceres de boca, faringe e esôfago podem ser relacionados à deficiência de micronutrientes em função da restrição de frutas, vegetais e derivados animais na dieta. O papel destes micronutrientes não está bem claro, no entanto pode ser considerado importante a deficiência de folato, riboflavina, vitamina C e zinco (IARC, 1990; KEY et al., 2004).

Acredita-se que os mecanismos envolvidos na prevenção do desenvolvimento de câncer por regimes alimentares são mediados pelo efeito de componentes da dieta na desintoxicação de enzimas metabólicas e outros genes. Assim, os princípios teóricos de prevenção de câncer bucal por modificação da dieta evitam a formação de agentes carcinogênicos a partir dos alimentos, reduzindo sua atividade metabólica e aumentando a capacidade de desintoxicação. Para isso enfatiza-se o papel dos vegetais na dieta (BOEING et al., 2006; MEURMAN, 2010).

Apesar de relatos sobre a importância de diversos nutrientes da dieta na prevenção e no aparecimento do câncer de boca, o principal componente da alimentação associado ao risco deste tumor é o álcool, que reconhecidamente aumenta em indivíduos com ingestão acentuada dessa substância (POPKIN, 2007).

#### **2.2.4. Agentes infecciosos**

Existem três principais mecanismos com que as infecções podem causar câncer podendo envolver tanto a iniciação quanto a promoção da carcinogênese (KUPER et al., 2000).

Inicialmente, um agente infeccioso pode se tornar persistente dentro do hospedeiro induzindo inflamação crônica. Este fato é muitas vezes acompanhado pela formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio por intermédio dos fagócitos no local de inflamação. Essas espécies têm o potencial de danos ao DNA, a proteínas e a membranas celulares, modulando a atividade enzimática e a expressão gênica, o que pode induzir a carcinogênese. Além disso, a inflamação crônica resulta em proliferação celular compensatória e repetidos ciclos de dano celular. Este processo aumenta o número de células que se dividem, tornando-as sujeitas a danos ao DNA e promove o crescimento de células malignas. Em segundo lugar, os agentes infecciosos podem transformar diretamente as células através da inserção de oncogenes ativos no genoma do hospedeiro, inibindo supressores tumorais ou estimulando mitoses. Em terceiro lugar, alguns agentes infecciosos, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), podem induzir imunossupressão com consequente redução da vigilância imune. O curso do câncer em

imunodeprimidos é geralmente muito agressivo, embora os fatores de risco permaneçam inalterados (KUPER et al., 2000).

Considera-se que a patogênese de aproximadamente 15-20% de todos os tumores humanos esteja relacionada a processos inflamatórios de origem infecciosa (ALLAVENA et al., 2008; MEURMAN, 2010). No entanto, mesmo tumores que não estão epidemiologicamente ligados aos patógenos são caracterizados pela presença de um componente inflamatório em seu microambiente (ALLAVENA et al., 2008).

A má higiene pode permitir que uma determinada microflora da cavidade bucal cresça de forma exagerada gerando mudança no equilíbrio das espécies. Com isso, além do tabaco e uso de álcool, sugere-se que a má higiene bucal pode ser um fator de risco independente para o câncer de boca. A associação entre saúde bucal pobre e câncer de boca é facilmente verificada, no entanto é difícil a comprovação dessa associação, pois geralmente se confunde com outros fatores como questões sócio-econômicas, tabagismo, consumo de álcool e nutrição (HOOPER et al., 2009).

Estudos preliminares indicam uma associação entre a doença periodontal e o aparecimento tanto de lesões potencialmente malignas quanto de lesões neoplásicas, dando a entender que a presença de doença periodontal aumentaria o risco de câncer de boca. No entanto, somente poucos estudos epidemiológicos têm sugerido que o número de dentes perdidos pode ser um indicador de maior risco de câncer de boca (HOOPER et al., 2009).

ABNET et al. (2008), avaliaram práticas de higiene oral e o risco de CCE de esôfago verificando que a falta de práticas regulares de higiene oral conferiu um risco duas vezes maior para esta condição.

Leveduras podem invadir o epitélio oral e ocasionalmente causar mudanças displásicas em leucoplasias orais. Estudos em animais têm confirmado o potencial da candidíase em causar transformação maligna em mucosa oral, no entanto os mecanismos carcinogênicos envolvidos não são totalmente conhecidos. O desenvolvimento da doença maligna pode se iniciar pela ativação específica de proto-oncogenes por compostos da nitrosamina produzidos pela *candida sp*, assim como pela sua eficiente capacidade de converter etanol em acetaldeído. A transformação maligna é frequentemente associada também a outros fatores de risco como tabagismo e álcool. Não existem estudos mostrando que o controle da candidíase afetaria a incidência de câncer de boca (MEURMAN, 2010).

O reconhecimento molecular de distintos perfis genéticos permite a classificação do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço em subtipos distintos, que diferem em relação aos fatores de risco, patogênese e comportamento clínico. O carcinoma de orofaringe associado ao papiloma vírus humano (HPV) foi recentemente reconhecido como um subtipo único de carcinoma de cabeça e pescoço. O status de HPV tem um profundo efeito sobre o prognóstico do paciente, sendo um componente padrão no laudo diagnóstico de todos os carcinomas de orofaringe (WESTRA, 2009).

Para esse subtipo de carcinoma, fatores de risco tradicionais têm sido substituídos por outros fatores que são relacionados às práticas sexuais, sendo os mais importantes o número elevado de parceiros sexuais e a prática do sexo oro-genital ou oro-anal. O subtipo 16 do HPV é detectado em cerca de 70% carcinomas de orofaringe (WESTRA, 2009).

### **2.3. FATORES PROGNÓSTICOS PARA O CCE DE BOCA**

Fatores prognósticos são parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditor da sobrevida do paciente (ABREU & KOIFMAN, 2002).

O comportamento biológico do CCE de boca é incerto; muitas vezes sendo agressivo em estágios iniciais com rápidas metástases regionais e morte. Por outro lado, alguns tumores avançados podem apresentar metástase lentamente, com esses pacientes permanecendo livres de doença por longos períodos após a cirurgia. Essa incerteza na progressão do tumor tem levado pesquisadores a procurar fatores que pudessem prever o prognóstico. Tais fatores podem estar relacionados ao tumor (localização anatômica, estágio, espessura do tumor, histopatologia e expressão de certos marcadores moleculares), ao tratamento (tipo de tratamento, terapia adjuvante) e ao paciente (idade, sexo, raça, nível sócio-econômico) (tabela 1). A investigação desses fatores visa aprender mais sobre o comportamento biológico do tumor, para que estratégias específicas possam ser aplicadas individualmente e a terapia agressiva administrada a pacientes com pior prognóstico (MONTORO et al., 2008).

**Tabela 1: Principais fatores prognósticos para CCE de boca.**

<b>Fatores relacionados ao</b>		
<b>Tumor</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Paciente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Localização anatômica</li> <li>▪ Estadiamento</li> <li>▪ Espessura do tumor</li> <li>▪ Grau de diferenciação</li> <li>▪ Comportamento celular</li> <li>▪ Disseminação nodal e extracapsular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ressecção das margens</li> <li>▪ Remoção de linfonodos cervicais</li> <li>▪ Radioterapia</li> <li>▪ Quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idade</li> <li>▪ Sexo</li> <li>▪ Fatores de risco – “estilo de vida”</li> <li>▪ Etnia</li> <li>▪ Socioeconômico</li> <li>▪ Tempo até o diagnóstico</li> <li>▪ Imunidade</li> <li>▪ Comorbidade</li> </ul>

### **2.3.1. Relacionados ao tumor**

A menor sobrevida em 5 anos para pacientes portadores de tumores localizados mais posteriormente em orofaringe em comparação com aquela de pacientes com tumores de cavidade bucal tem sido relatado há muitos anos e provavelmente se deve a diversos fatores, como a associação entre o local do tumor e a ocorrência de metástase cervical, o grau histológico, além de diminuição da capacidade do cirurgião de atingir margens de ressecção confiáveis. Dentro da cavidade oral, o efeito da localização anatômica é menos evidente (WOOLGAR & TRIANTAFYLLOU, 2009).

A influência da localização anatômica do tumor no acompanhamento do CCE na boca foi estudada por SHAW et al. (2009) que examinaram 482 pacientes com diagnóstico de câncer de boca submetidos a tratamento cirúrgico em uma mesma instituição comparando a apresentação, tratamento e acompanhamento desses tumores em relação à outras variáveis prognósticas. Foi concluído em seu



estudo que a localização anatômica do tumor teve pouca influência sobre o prognóstico e a sobrevida em 5 anos. HONORATO et al., (2009) ao analisarem a sobrevida global de um banco de dados de 320 pacientes do INCA com câncer de boca encontraram que tumores localizados em palato duro e mucosa jugal apresentaram pior prognóstico.

O tamanho do tumor primário afeta tanto a escolha quanto o resultado do tratamento. O tamanho do tumor é um fator importante para a determinação da capacidade de obter margens livres pelo cirurgião e da dose necessária para a cura de pacientes tratados por radioterapia. Tumores de maior tamanho estão associados ao aumento do risco de recidiva local, de metástase cervical e de sobrevida pobre. Uma maior dimensão de superfície (diâmetro) é usada para indicar o tamanho do tumor no estadiamento TNM, embora o sistema de classificação da espessura seja atualmente reconhecido como um marcador prognóstico histopatológico mais preciso (WOOLGAR, 2006).

É bem reconhecida a identificação do estágio T (tamanho), da localização anatômica do tumor e da presença de linfonodos como preditores de sobrevida. Mais recentemente, o conceito de espessura do tumor tornou-se importante para a decisão clínica. Embora os primeiros trabalhos sobre este assunto tenham sido publicados em meados dos anos 1980, levou algum tempo para validar e determinar a independência da espessura do estágio T como um preditor de resultado. A discussão sobre a profundidade da invasão patológica que deve ser usada para a decisão do tratamento mais adequado continua ainda nos dias atuais (PANIZZA, 2009).

Na ausência de metástase cervical clinicamente detectável, a espessura do tumor emergiu como um importante preditor de metástases ocultas, particularmente no início (T1/T2) da doença. A espessura, juntamente com outros fatores clínico-patológicos, tais como tamanho do tumor, localização anatômica e presença de invasão perineural, é utilizada para avaliar o risco de metástases ocultas e determinar a conduta no pescoço de pacientes com CCE da cavidade oral (PATEL et al., 2009).

A espessura é um preditor independente de metástases e de morte relacionada ao CCE de boca, estando bem estabelecida a sua posição como um importante fator de prognóstico clínico. O risco de metástases ocultas em CCE de boca é suficientemente alto para considerar o esvaziamento eletivo para todos os pacientes com tumores de espessura superior a 2 mm (PATEL et al., 2009).

A avaliação histopatológica do espécime da ressecção cirúrgica continua a fornecer informações fundamentais para a determinação do pós-operatório e das necessidades individuais de tratamento e prognóstico para um paciente com CCE de boca e orofaringe (WOOLGAR, 2006).

WOOLGAR (2006) detalhou os principais marcadores prognósticos histopatológicos relacionados ao tumor primário e aos linfonodos cervicais considerando principalmente o tamanho, a localização anatômica, o grau e o subtipo histopatológico do tumor; a invasão linfovascular e perineural, o sialoadenotropismo, o envolvimento ósseo e de pele, além da situação das margens ressecadas.

A importância prognóstica da presença e da extensão de metástase cervical linfonodal tem sido reconhecida por muitas décadas. Tem sido relatada uma

associação entre as taxas de recidiva regional e de sobrevida com os fatores prognósticos relacionados aos linfonodos cervicais. São eles: situação metastática (metástase linfonodal presente ou ausente), lateralidade de linfonodos positivos, número de linfonodos positivos, tamanho do depósito metastático, nível de envolvimento anatômico, disseminação extracapsular, embolização/permeação dos linfonodos perinodais e estágio pN. É evidente a importância do estágio pN como um preditor independente de mortalidade (WOOLGAR & TRIANTAFYLLOU, 2009).

### **2.3.2. Relacionados ao tratamento**

Segundo WARNAKULASURIYA et al. (2007), o tratamento do câncer de boca na fase inicial proporciona um aumento significativo na sobrevida. Pacientes que recebem a cirurgia como a forma de tratamento inicial tiveram resultado melhor do que aqueles que receberam outra terapia inicial. O grupo que recebeu radioterapia isolada, em estágio mais avançado, apresentou resultado significativamente pior.

Quase todos os pacientes com diagnóstico de CCE de boca no estágio III/IV possuem dupla modalidade de tratamento (cirurgia e radioterapia). A variação ocorre em pacientes em estágios mais iniciais da doença, especificamente quando se avalia clinicamente o pescoço como N0 (PANIZZA, 2009).

O tratamento do pescoço N0 pode ser realizado com cirurgia ou radioterapia. De forma geral, se aceita que cada modalidade, realizada como terapia exclusiva, é eficaz para o pescoço N0. Algumas das informações necessárias para a decisão terapêutica são conhecidas clinicamente. Lesões T3 e T4 precisarão ter o pescoço tratado, enquanto para lesões T1 e T2 é necessário que haja mais

informações sobre o tumor primário. A importância da espessura do tumor patológico tem sido discutida e são essas informações, juntamente com fatores, tais como a propagação linfática, a invasão perineural e margens positivas, que auxiliam na decisão. Contudo, esses dados somente tornam-se disponíveis após a ressecção do tumor. Após a ressecção do primário, é importante fazer a avaliação da peça inicial para a determinação do tratamento adequado. Se as características do tumor primário são favoráveis, ou seja, margens livres (pelo menos 5 mm), ausência de disseminação linfovascular/perineural e pouca espessura (< 3 mm, porém discutível entre 2 e 5 mm), o pescoço pode ser apenas acompanhado. Se a análise histopatológica aponta fatores favoráveis para o controle local, mas não para metástase cervical, o esvaziamento cervical seletivo pode ser realizado. Se os fatores não são favoráveis para o controle local, isso geralmente significa que há risco de progressão tanto da doença local quanto regional. Com isso a ressecção, o esvaziamento e a radioterapia adjuvante podem ser realizados tanto para o tumor primário quanto para o pescoço (PANIZZA, 2009).

### **2.3.3. Relacionados ao paciente**

Em relação ao status sócio-econômico, foi encontrada uma diferença significativa nas taxas de sobrevida entre indivíduos jovens com diagnóstico de CCE de boca considerados “ricos” em relação aos de menor condição financeira. Esta tendência discrepante na sobrevida pode refletir menor demora do paciente em procurar atendimento e melhor nutrição em pacientes “ricos”. A diferença entre a sobrevida de pacientes com câncer com melhor condição econômica em relação aos mais carentes tem sido relatada e pode refletir diversas barreiras para um primeiro

atendimento médico, incluindo falta de consciência dos sintomas iniciais e acesso aos cuidados de profissionais de saúde (WARNAKULASURIYA et al., 2007).

O gênero não é amplamente reconhecido como um fator prognóstico. Alguns pesquisadores têm relatado a influência na sobrevida entre homens e mulheres apenas em tumores nos estágios I e II, enquanto outros relataram não haver diferenças entre essas taxas. No entanto, no estudo de GIROD et al. (2009), foi verificado que o prognóstico de CCE de boca e orofaringe é menos favorável em fumantes no sexo feminino, bem como em mulheres mais jovens (< 45 anos) e mais velhas (> 70 anos) que apresentaram um maior risco de morte do que o de mulheres entre 46-69 anos.

Pacientes com idade de 75 anos ou mais apresentavam uma sobrevida menor em 5 anos a partir do diagnóstico de CCE de boca. Outros fatores potencializam esse fato como a presença de outras morbidades e sua menor capacidade de resistir ao tratamento radical, incluindo radioterapia adjuvante (ROGERS et al., 2009).

#### **2.4. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA EM ADULTOS JOVENS (< 40 ANOS)**

O carcinoma de células escamosas de boca acomete preferencialmente homens na 6ª e 7ª décadas de vida, sendo raro em adultos jovens abaixo de 50 anos. Aproximadamente 6% de todos os casos de câncer de boca acometem adultos jovens com menos de 45 anos (LLEWELLYN et al., 2001; WARNAKULASURIYA et al., 2007).

Após avaliação do CCE de língua em pacientes com idade inferior a 30 anos, BYERS, et al. (1975) verificaram um pior prognóstico nesse grupo, independentemente do tratamento adotado, e a ausência de fatores etiológicos classicamente associados aos pacientes de idade avançada, como uso de tabaco e álcool.

AMSTERDAM & STRAWITZ (1982) observaram a ausência de fatores etiológicos como tabaco e álcool, assim como uma pior sobrevida em CCE de língua em pacientes jovens ao estudarem um banco de dados de 12 pacientes, com idade inferior a 33 anos, analisando apenas a sobrevida global. Os autores consideraram a necessidade de discussão sobre a abordagem desses pacientes.

A elevada incidência de CCE de boca em mulheres com idade inferior a 40 anos e a alta taxa de cura com tratamento agressivo e acompanhamento cuidadoso de recidiva e metástase foi relatada por MCGREGOR et al. (1983) ao realizarem estudo retrospectivo de amostra com 36 pacientes com CCE de boca, principalmente em língua (27), em Vancouver, Canada, sendo 20 desses pacientes do sexo feminino.

Segundo LIPKIN et al. (1985), em sua pesquisa com prontuários de 39 pacientes com idade entre 28 e 40 anos, atendidos no período entre 1962 e 1984 no Texas, EUA, o desenvolvimento do CCE de boca estava associado a frequência elevada de utilização do tabaco e bebidas alcoólicas neste grupo. Segundo os autores, a pior sobrevida em pacientes jovens para carcinoma de boca poderia estar associada a uma maior negligência desse grupo em buscar cuidados médicos no início da doença.

MCGREGOR E RENNIE (1987) apresentaram resultados de estudo retrospectivo com 13 pacientes com CCE de boca e idade inferior a 40 anos onde verificaram alto índice de tabagismo e etilismo. A sobrevida em 3 anos foi de 31% e todos os pacientes que foram a óbito tiveram recorrência em período menor que 12 meses após o tratamento cirúrgico. Os autores concluíram que o CCE de boca em pacientes jovens não possui comportamento diferente do tumor em mesmo estágio quando encontrado em pacientes mais velhos.

KURIAKOSE et al. (1992) observaram em estudo retrospectivo com 37 pacientes entre 21 e 34 anos, sendo 20 mulheres, que o comportamento biológico do CCE de boca em jovens, principalmente em língua, era distinto do comportamento já conhecido dessa doença em pacientes com idade superior a 60 anos, quando acomete principalmente os homens. Em mulheres jovens os tumores se mostraram mais agressivos, com altas taxas de segundo tumor primário e óbito precoce.

SARKARIA & HARARI (1994) ao avaliarem 6 pacientes entre 17 e 39 anos com CCE de língua verificaram nesses pacientes uma maior taxa de recidiva locorregional quando comparados a pacientes de idade mais avançada, sugerindo uma abordagem mais agressiva em pacientes jovens visando controle da recidiva e aumento da sobrevida global.

Em estudo de 34 casos de CCE de língua em pacientes com idade inferior a 40 anos no período de 1980 e 1989 na Finlândia, ATULA et al. (1996) não verificaram diferença no comportamento do CCE de língua entre pacientes com idade superior e inferior a 40 anos com ambos os grupos apresentando sobrevida semelhante.

SIEGELMANN-DANIELI et al. (1998) em estudo realizado em Departamento de Oncologia Humana nos EUA, compararam grupo de 30 pacientes com idade igual ou inferior a 45 anos em relação a 57 pacientes com idade superior atendidos entre 1985 e 1996. Seus resultados não evidenciaram diferenças entre a sobrevida global e a sobrevida livre de doença entre os dois grupos estudados.

Um estudo retrospectivo com 36 pacientes com idade igual ou inferior a 40 anos com diagnóstico de CCE de língua em Centro de Câncer nos EUA, todos tratados primariamente com cirurgia, onde foi realizado pareamento com mesmo número de pacientes com idade entre 60 e 70 anos e o mesmo diagnóstico com objetivo de avaliar fatores demográficos, sobrevida e taxa de recidiva. As características demográficas e o envolvimento de fatores de risco foram semelhantes nos dois grupos, tendo havido uma taxa de recidiva maior em pacientes jovens, no entanto, isso não se refletiu em na sobrevida (FRIEDLANDER et al., 1998).

HART et al., (1999) realizaram estudo retrospectivo onde avaliaram inicialmente prontuários de 478 pacientes com tumores atendidos no Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Centro de Medicina Naval de Portsmouth, Virginia, EUA. Desses pacientes, 127 possuíam diagnóstico de CCE de boca ou orofaringe, sendo 20 deles com idade entre 18 e 45 anos. Após exclusão de 7 pacientes por terem realizado tratamento prévio em outra instituição, foi definido um banco de dados com 13 pacientes. No geral, 15,75%, do banco de dados possuíam idade entre 18 e 45 anos, comparando com percentual consideravelmente menor normalmente descrito na literatura. O comportamento dos pacientes jovens em relação ao tabagismo e uso de bebidas alcoólicas foi semelhante ao de pacientes com idade superior a 45 anos. Os resultados desse estudo também não



sustentam a visão de que o CCE de boca tende a ser mais agressivos em adultos jovens do que em pacientes mais velhos (HART et al., 1999).

MACKENZIE et al., (2000) avaliaram dados de 38 pacientes com idade inferior a 40 anos e diagnóstico de CCE de boca e orofaringe extraídos da Divisão de Estatística e Informação do Serviço Nacional de Saúde na Escócia, entre os anos de 1981 e 1995. A maioria desses pacientes (68%) foi exposta a um ou mais fatores de risco tradicionais, sugerindo que o aparecimento de CCE nesses pacientes pode estar associado à alta e acumulativa exposição a esses fatores.

VARGAS et al. (2000) em um estudo retrospectivo verificaram diferença estatisticamente significativa no índice de recidiva tendo sido maior, e no intervalo de recidiva que foi consideravelmente menor em grupo de 17 mulheres jovens com CCE de língua quando comparada a grupo de 17 pacientes de ambos os sexos e acima de 40 anos com o mesmo diagnóstico.

A ausência de um verdadeiro critério para o ponto de corte do que deve ser considerado “adulto jovem” é um fator de confusão no estudo da etiologia do câncer de boca, dificultando a delimitação correta de quando está associado aos tradicionais fatores de risco, a uma predisposição genética ou até mesmo a uma imunodeficiência adquirida (LLEWELLYN et al., 2001).

Estudos recentes têm demonstrado que o CCE de boca e faringe em pacientes adultos jovens é cada vez mais comum em todo o mundo, principalmente entre os homens. As razões para o aumento da incidência de câncer bucal, especialmente entre pessoas mais jovens não é clara. Uma hipótese sugere ser resultado de um aumento da exposição a fatores de risco conhecidos como o tabaco e o bebidas alcoólicas nesse grupo (MACKENZIE et al., 2000).

A exposição a fatores de risco em pacientes adultos jovens (< 45 anos) é semelhante aos pacientes mais velhos, no entanto, a grande questão é se o tempo de exposição a esses fatores de risco seria o suficiente para torná-los agentes etiológicos do câncer de boca. Além da falta de significância para os principais fatores de risco, foi verificado relevante grupo de pacientes mais jovens, nos quais a maioria era do sexo feminino, sem exposição prévia a qualquer um desses fatores de risco importantes. Mais estudos são necessários para elucidar se outros fatores de risco, talvez genética (familiar) ou viral, estão realmente presentes para explicar o desenvolvimento de câncer de boca nesses pacientes jovens (LLEWELLYN et al., 2004a).

Após análise crítica de 46 publicações sobre CCE de boca em adultos jovens, LLEWELLYN et al. (2001) concluíram que os tradicionais fatores de risco não podem ser considerados isoladamente responsáveis pelo aumento da proporção de câncer de boca neste grupo, demonstrando a importância de um melhor entendimento da epidemiologia dessa patologia.

A diminuição do consumo de frutas e vegetais nesse grupo de pacientes, um fator de risco adicional, parece improvável. Isto tem levado a hipótese de que outros fatores podem ser responsáveis como o uso de enxaguatórios bucais ou tabaco de mascar, embora as provas relativas a qualquer um desses fatores em particular sejam limitadas (MACKENZIE et al., 2000).

MANUEL et al. (2003) realizaram estudo retrospectivo utilizando 76 pacientes com idade inferior a 45 anos e diagnóstico de CCE de língua, submetidos a procedimento cirúrgico em Centro Regional de Câncer de Kerala, Índia, no período de 1990 a 1994. Após análise da influência de variáveis clínico-patológicas na

sobrevida global de pacientes jovens, concluíram que o comportamento e o prognóstico de pacientes jovens com CCE de língua pode ser comparado ao mesmo tumor em pacientes com idade superior a 45 anos.

SASAKI et al. (2005) utilizaram o corte em 40 anos para avaliar os fatores clínico-patológicos a um grupo de 35 pacientes jovens com CCE de boca, o que correspondeu a 6,6% dos 529 pacientes com esse diagnóstico no período de 1990 a 1999 em Instituto de odontologia na Inglaterra.

Também existe pouca concordância na literatura em relação ao acompanhamento do paciente jovem com CCE de boca quando comparado ao paciente idoso. Muitos autores associam diretamente a idade a um pior prognóstico e a uma diminuição da sobrevida. Porém, cabe ressaltar que a maioria destes resultados foi baseada em estudos com pequenas amostras, variando de 3 a 116 pacientes jovens (LLEWELLYN et al., 2001).

WARNAKULASURIYA et al. (2007) verificaram durante o período estudado, que a média de sobrevida foi relativamente constante para a faixa etária jovem (0-44 anos) e concluíram através de análise de banco de dados secundários sobre a população residente no sul da Inglaterra, que o desenvolvimento de câncer de boca em pacientes jovens não pareceu acarretar necessariamente em um pior prognóstico.

Ainda em seu estudo, WARNAKULASURIYA et al. (2007), relataram que a proporção de câncer de boca e orofaringe diagnosticados em uma determinado estágio foi semelhante entre os grupos de indivíduos jovens e mais velhos. O estágio, o tipo de tratamento cirúrgico e a radioterapia, foram todos preditores fortes

e independentes de sobrevida nos dois grupos etários não sendo influenciados por outros fatores.

DAHLSTROM et al. (2008) avaliaram em estudo epidemiológico prospectivo, as características sócio-demográficas e clínico-patológicas de um grupo com 172 pacientes não usuários de tabaco e bebidas alcoólicas em comparação a grupo com 1131 pacientes com história de utilização frequente dessas substâncias. Os autores verificaram que o grupo de usuários de tabaco e bebidas alcoólicas continha 52(4,6%) pacientes com idade inferior a 40 anos, no entanto, este percentual aumentou de forma significativa no grupo de pacientes não usuários de tabaco e bebidas alcoólicas (23-13,4%). Os pacientes deste último grupo foram principalmente mulheres jovens com CCE de língua, mulheres mais idosas com CCE de gengiva e homens entre 40 e 49 anos, com CCE em orofaringe.

Após a seleção de um banco de dados de 121 pacientes com diagnóstico de CCE de boca em arquivos da Clínica de Diagnóstico Oral da Faculdade de Odontologia de São Paulo, São Paulo, Brasil, para um estudo retrospectivo onde 13 pacientes (10,7%) possuíam idade inferior a 40 anos e 108 (89,3%) idade maior que 40 anos, foram investigados os fatores de risco e aspectos clínicos relacionados ao CCE de boca nos dois grupos etários. Os autores concluíram que embora pacientes jovens e mais velhos compartilhem o hábito do consumo de tabaco e / ou bebidas alcoólicas, o padrão de consumo e o tempo de exposição a estes dois fatores etiológicos sugerem que estes são menos claramente associados ao desenvolvimento de câncer de boca em pacientes jovens do que nos mais velhos. Assim, para pacientes jovens com CCE de boca, a procura por fatores predisponentes deve atribuir maior peso aos antecedentes familiares de neoplasia maligna (HIROTA et al., 2008).

RIBEIRO et al. (2009) analisando um banco de dados de 36 pacientes adultos jovens (< 45 anos) com diagnóstico de CCE de boca feito através de análise histopatológica em material proveniente de biópsia incisiva realizada no Serviço de Histopatologia Oral da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (UNESP), São Paulo, Brasil, no período de 1990 a 2005, concluíram que os seus resultados não sugeriram diferenças entre o comportamento do CCE de boca desse banco de dados com o visto na população em geral. Os fatores de risco como o consumo de tabaco e álcool estavam presentes e muitos tumores foram diagnosticados em estágio avançado.

FALAKI et al. (2010) em um estudo retrospectivo no Irã com 21 pacientes jovens com CCE de boca utilizaram o corte de 40 anos e concluíram que a etiologia da doença nesse grupo não pôde ser atribuída aos fatores de risco tradicionais.

Um quadro comparativo sobre a idade de corte utilizada para a definição de pacientes jovens com CCE de boca nos principais estudos da literatura mundial, desde a década de 70 até os dias atuais, evidencia a falta de padronização para este critério, assim como a principal utilização aleatória do corte em 40 ou 45 anos de idade na maioria dos trabalhos (Quadro 1).

## **HIPÓTESES**

O presente estudo foi motivado pelas hipóteses de que a sobrevivência de pacientes adultos jovens com CCE de boca é menor do que a de pacientes com idade mais avançada e que os fatores de risco e prognósticos estabelecidos na literatura para pacientes adultos jovens não são idênticos aos de pacientes com idade mais avançada.

<b>Quadro 1: Comparação sobre o corte da idade utilizado em estudos de pacientes jovens com CCE de boca</b>		
<b>Corte em 40 anos</b>	<b>Corte em 45 anos</b>	<b>Cortes variados</b>
Carniol & Fried (1982)	Siegelmann-Danieli et al. (1998)	Byers (1975) <b>&lt;30 anos</b>
McGregor et al. (1983)	Hart et al. (1999)	
Lipkin et al. (1985)	Llewellyn et al. (2003)	Amsterdam & Strawitz (1982)
Son & Kapp (1985)	Manuel et al. (2003)	<b>12-33 anos</b>
Burzynski et al. (1992)	Popovtzer et al. (2004)	
Tsukuda et al. (1993)	Lee et al. (2007)	Newman et al. (1983)
Sarkaria & Harari (1994)	Warnakulasuriya et al. (2007)	<b>15-30 anos</b>
Atula et al. (1996)	Ribeiro et al. (2009)	
Sorensen et al. (1997)	Park et al. (2010)	Kuriakose et al. (1992)
Friedlander et al. (1998)		<b>21-34 anos</b>
Mackenzie et al. (2000)		
Myers et al. (2000)		Soudry et al. (2010)
Vargas et al. (2000)		<b>&lt;30 anos</b>
Veness et al. (2003)		
Chiang et al. (2005)		Vered et al. (2010)
Sasaki et al. (2005)		<b>&lt;60 anos</b>
Gravello et al. (2007)		
Hirota et al. (2008)		
Andisheh-Tadbir et al. (2010)		
Falaki et al. (2010)		
Kaminagakura et al. (2010)		

---

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a sobrevida geral em pacientes adultos jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no INCA no período de 2001-2003.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1- Descrever as características sócio-demográficas e clínico-patológicas de pacientes com diagnóstico de CCE de boca do INCA no período de 2001-2003;

2- Comparar as variáveis analisadas em pacientes com CCE de boca com idade superior e inferior a 40 anos;

3- Comparar a sobrevida global de pacientes com diagnóstico de CCE de boca, com idade superior e inferior a 40 anos;

4- Identificar a influência das características sócio-demográficas e clínico-patológicas na sobrevida global em pacientes com idade inferior a 40 anos.

---

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado em colaboração entre o Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ e o Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Câncer do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – RJ (Registro CEP 120/10).

### 4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional que utiliza análise de sobrevida (TEIXEIRA et al., 2002), cujos dados foram obtidos pela coleta direta em prontuários médicos ou em bases de dados já existentes (dados secundários).



Inicialmente foram selecionados 1846 prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de boca e orofaringe no período de 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2003, da base de dados da Divisão de Patologia do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. Após solicitados os prontuários no arquivo médico do INCA, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão (a seguir) para levantamento dos dados socio-econômicos e clínico-patológicos desses pacientes e estabelecimento do banco de dados final.

#### **4.2. Critérios de inclusão**

Foram considerados válidos para a pesquisa, todos os casos deste estudo com as seguintes características:

- Diagnóstico anátomo-patológico realizado entre os dias 1º de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2003;
- Diagnóstico de carcinoma de células escamosas limitado às regiões de boca e lábios;
- Ser tumor primário;
- Pacientes com acompanhamento superior a 12 meses , se inferior a esse período, cuja morte tenha sido relacionada ao câncer de boca;
- Ser residente do estado do Rio de Janeiro.

#### **4.3. Critérios de exclusão**

Foram retirados do banco de dados final os casos com as seguintes situações:

- Prontuários incompletos que impossibilitaram a coleta de informações suficientes para o preenchimento do banco de dados;
- Tratamento parcial ou total realizado fora do Instituto Nacional de Câncer

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) foram consideradas como “câncer de boca” todas as neoplasias malignas da região orofacial excluindo orofaringe (C10), nasofaringe (C11), hipofaringe (C13), glândulas salivares e pele. As localizações anatômicas são: mucosa labial (C00), língua (dois terços anteriores) (C02), rebordos alveolares superior e inferior (C03), assoalho bucal (C04), palato duro (C05) e mucosa jugal (C06). As sublocalizações anatômicas do CCE de língua classificadas como câncer de boca foram: superfície dorsal e bordas lateral anterior às papilas valadas (C02.0, 1 e 3) e a superfície ventral (C02.2). O CCE de base da língua (C01) foi considerado como câncer de orofaringe.

#### **4.4. Coleta de dados**

Os dados foram obtidos através da avaliação dos prontuários e anotados em uma ficha de coleta (Anexo 1). Os prontuários utilizados foram analisados no arquivo médico do INCA, de acordo com a disponibilidade dos mesmos. Dois tipos de variáveis foram analisadas: as sócio-demográficas, referentes ao questionário social preenchido durante a anamnese do paciente, e as clinico-patológicas,

baseadas na anamnese, exame físico, e laudos histopatológicos para os que sofreram intervenção cirúrgica.

As variáveis socio-demográficas obtidas através dos prontuários estão descritas a seguir com suas respectivas categorizações quando utilizadas para análise estatística.

- Gênero

Esta informação foi categorizada em 0- feminino e 1- masculino.

- Cor da pele

Foi categorizada em: 1- branco, 2- pardo e 3- preto.

- Escolaridade

Foi categorizada em: 0- analfabeto, 1- primeiro grau incompleto, 2- primeiro grau completo, 3- segundo grau incompleto, 4- segundo grau completo, 5- superior incompleto e 6- superior completo. É importante ressaltar que a coleta de dados foi realizada em prontuários de pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de boca entre os anos de 2001 e 2003, por isso foi utilizada a classificação antiga de escolaridade. Na classificação atual do Sistema de Ensino no Brasil, o primeiro e o segundo grau passaram a ser denominados Ensino Fundamental e Médio respectivamente.

- Data de nascimento (dia, mês e ano)

- Data de matrícula na instituição (dia, mês e ano)

- Local de origem (naturalidade)

- Residência (cidade e estado onde mora atualmente)
- Profissão (Formação ou atividade que exerce)

Os dados sobre utilização de tabaco e bebidas alcoólicas, incluindo tipo, dose, tempo de utilização e tempo de abandono foram coletados dos prontuários e inseridos em uma planilha de Excel, onde foram filtrados de acordo com as categorias criadas por adaptação do trabalho realizado por DAHLSTROM et al. (2008).

- Uso de tabaco

Foi categorizado como: 0- não tabagista, 1- tabagista e 2- ex-tabagista. Foram considerados tabagistas todos os pacientes que possuíam relatos de utilização de no mínimo 100 cigarros ao longo da vida. Pacientes que relataram o uso de outros produtos derivados de tabaco (charuto, cachimbo, etc...) foram considerados como tabagistas. Os pacientes foram considerados ex-tabagistas quando relatado abandono do hábito há pelo menos um ano e não tabagistas aqueles que utilizaram menos de 100 cigarros ao longo da vida (Adaptado de DAHLSTROM et al., 2008).

- Uso de álcool

Foi categorizado como: 0- não etilista, 1- etilista e 2- ex-etilista. Foram considerados etilistas todos os pacientes que possuíam relatos de utilização de bebidas alcoólicas no mínimo uma vez por semana ao longo de um ano. Os pacientes foram considerados ex-etilistas por terem relatado abandono do hábito há pelo menos um ano e não etilistas aqueles que não utilizaram bebidas alcoólicas semanalmente durante um ano (Adaptado de DAHLSTROM et al., 2008).

As variáveis clínico-patológicas obtidas nos prontuários e na base de dados da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA foram:

- Localização anatômica (da neoplasia)

Foi categorizada em: 1- presença de tumor e 0- ausência de tumor. Foram analisadas as lesões em língua, assoalho bucal, palato duro, rebordo gengival inferior ou região retromolar, rebordo gengival superior, labio inferior, lábio superior e mucosa jugal.

- Estadiamento clínico (cTNM e cEstádio)

O tamanho do tumor foi categorizado em: 0- carcinoma *in situ*, 1- cT1, 2- cT2, 3- cT3 e cT4. A presença de linfonodos regionais como: 0- N0, 1- N1, 2- N2 e 3- N3; e a presença de metástase à distância como 0- M0 e 1- M1 de acordo com a classificação TNM internacional. O estágio clínico foi categorizado como 1- I, 2- II, 3- III e 4- IV. Foi considerado como estágio clínico inicial a classificação feita no momento da primeira consulta. O estágio clínico final se refere ao estadiamento realizado antes do início do tratamento.

- Estadiamento patológico (pTNM e pEstádio)

O tamanho do tumor na análise macroscópica foi categorizado em: 1- pT1, 2- pT2, 3- pT3 e pT4. A confirmação histopatológica de metástase em linfonodos regionais como: 0- pN0, 1- pN1, 2- pN2 e 3- pN3. O estágio patológico foi categorizado como 1- I, 2- II, 3- III e 4- IV.

- Tratamento inicial (Cirurgia, Radioterapia, Quimioterapia ou Suporte/CSTO)

- O tempo de espera até o tratamento inicial - medido desde a data da biópsia, até a data do início do tratamento

- Tratamento adjuvante (Cirurgia, Radioterapia)

Para a realização da análise estatística, os dados do tratamento inicial e adjuvante foram utilizados para a criação da variável de estudo denominada **tratamento realizado** que foi categorizada como: 1- cirurgia, 2- cirurgia seguida de radioterapia, 3- radioterapia exclusiva, 4- radioterapia complementada por quimioterapia e 5- somente suporte oncológico.

- Data do tratamento inicial (dia, mês e ano)

- Data do tratamento adjuvante (dia, mês e ano)

- Esvaziamento cervical

Foi categorizado como: 0- não realizado cirurgia, 1- cirurgia com esvaziamento cervical e 2- cirurgia sem esvaziamento cervical

- Margens cirúrgicas livres (sim/com ampliação ou não)

Foi categorizado como: 0- não realizado cirurgia, 1- cirurgia com margens livres, 2- cirurgia com margens livres após ampliação e 3- cirurgia com margens comprometidas.

- Doença Residual (aparecimento de tumor antes de completados 6 meses de tratamento)

- Tratamento doença residual

- Data sem evidencia de doença (período SED em dia, mês e ano)

- Recidiva (aparecimento de tumor após 6 meses, com as mesmas características do tumor primário)

Foi caracterizada como: 0- não e 1- sim.

- Data da recidiva (dia, mês e ano)
- Tipo de recidiva (local, regional, à distância)

Foi caracterizada em: 0: ausência de recidiva, 1- recidiva local, 2- recidiva regional e 3- metástase à distância.

- Localização da recidiva

- Tratamento da recidiva

- Detecção da recidiva (exame físico, de imagem, histopatológico, citopatológico, outros)

- Segundo tumor primário (STP) (sim ou não)

- Localização do STP

- Data do diagnóstico do STP (dia, mês e ano)

- Data do óbito (dia, mês e ano) – As informações relacionadas ao óbito foram obtidas apenas através da observação dos prontuários médicos

- Data da biópsia (dia, mês e ano)

- Gradação histopatológica (Organização Mundial de Saúde)

Foi caracterizada em: 0- carcinoma *in situ*, 1- pouco diferenciado, 2- moderadamente diferenciado e 3- bem diferenciado.

Os dados referentes aos laudos histopatológicos que não constavam nos prontuários selecionados no arquivo médico foram coletados através da base de dados da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA.

O presente estudo também foi complementado com a utilização de dados coletados por outros trabalhos em andamento realizados em parceria pelo Núcleo de Pesquisa em Patologia Oral da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ e o Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro. Dentre os dados coletados e inseridos na ficha (Anexo 1) alguns não foram utilizados devido a necessidade de apurar as informações dos prontuários, como por exemplo a “profissão” declarada. Outros não foram utilizados para análise estatística do presente trabalho, porém estão sendo utilizados em outras pesquisas científicas em andamento realizadas pelo grupo.

As informações coletadas foram armazenadas em banco de dados com a utilização do programa Epi Info Versão 3.5.1 para posterior análise estatística.

Para análise estatística, os pacientes foram classificados em dois grupos: o primeiro com idade superior a 40 anos e o segundo com idade entre 16 e 40 anos.

#### **4.5 Análise estatística**

Os registros das informações dos prontuários de pacientes com CCE de boca foram armazenados em um banco de dados elaborado em planilha do



Microsoft Excel. A análise estatística utilizou o software SPSS (*Statistic Package for Social Sciences*) versão 10.0.

#### **4.5.1 Associação das variáveis**

Para avaliar a associação entre as variáveis sócio-demográficas e clínico-patológicas realizou-se o teste exato de *Fisher* ou o teste do qui-quadrado, com nível de significância igual a 5%.

#### **4.5.2 Análise de Sobrevida**

Uma vez que o comportamento biológico e a influência dos fatores sócio-demográficos e clínico-patológicos são bem estabelecidos na literatura, foi realizada análise de sobrevida apenas no grupo de pacientes com idade inferior a 40 anos. Para melhor compreensão da metodologia utilizada, os principais dados coletados referentes aos pacientes com idade igual ou inferior a 40 anos se encontram condensados nas tabelas dos anexos 2 ao 9.

O estudo da sobrevida utilizou a análise de Kaplan-Meier e o teste do logrank para comparação das curvas. Para a avaliação da sobrevida foi considerado como “tempo zero” a data do diagnóstico histopatológico e o “tempo final” foi determinado em 31 de maio de 2010. Foi definido como desfecho, o óbito em qualquer tempo com data informada em prontuário e como “censura” pacientes com acompanhamento superior a 12 meses. Não foram considerados para análise de

sobrevida pacientes com acompanhamento inferior a 12 meses sem a ocorrência do óbito em decorrência do CCEB.

As variáveis significativas pelo teste do *log rank* usado na Análise de Kaplan-Meier foram inseridas no Modelo de Regressão de Cox para determinar a contribuição individual das co-variáveis em relação à sobrevida. Foram incluídas na análise multivariada todas as variáveis que apresentaram valores de  $p < 0,20$  na análise univariada. Foi utilizado o método *stepwise backward Wald*, o que permitiu detectar as variáveis mais associadas à sobrevida.

As decisões estatísticas foram tomadas ao nível de significância de 0,05.

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1 DESCRIÇÃO DO PERFIL DOS CASOS ANALIZADOS

#### 5.1.1 Dados sócio-demográficos

A análise dos 685 casos incluídos no estudo revelou predomínio do **sexo** masculino, com 533 casos (77,81%) (tabela 3). A **idade** variou de 17 a 101 anos, com idade média dos pacientes de 59,1 anos, sendo que 38 pacientes (5,54%) com idade igual ou inferior a 40 anos (tabela 2).

**Tabela 2:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por grupo etário segundo média e mediana, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao paciente		n	Média	Mediana
<b>Idade em anos no diagnóstico</b>				
Idade menor ou igual a 40 anos	não	647	60,57	58,80
	sim	38	35,18	37,55
Total		685	59,16	58,00

Os pacientes de cor da pele branca foram os mais acometidos (393 - 57,37%), seguidos dos pardos (168 - 24,53%) e dos de cor preta (104 - 15,18%). Em 2,92% dos casos não foi encontrado informação sobre cor da pele no prontuário médico (tabela 3).

A informação de escolaridade não foi encontrada em 11 (1,61%) prontuários. No entanto, dentre os que continham a informação, 571 (84,72%) estavam relacionados a pacientes analfabetos ou que estudaram somente até o ensino fundamental completo. Apenas 4% dos pacientes com registro de escolaridade iniciaram ou terminaram o nível superior (tabela 3).

A maioria do banco de dados foi composta por **tabagistas** (509 – 74,31%) e **etilistas** (423 – 61,75%). Somente 64 pacientes (9,34%) relataram que nunca fumaram e 96 pacientes (14,01%) relataram que nunca usaram bebidas alcoólicas ao longo de suas vidas. Apenas 18 (2,62%) pacientes do banco de dados total nunca usaram tabaco nem bebidas alcoólicas (tabela 3).

**Tabela 3:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca pelas características sociodemográficas, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao paciente		Frequência	%
<b>Sexo</b>			
Válidos	Masculino	533	77,81
	Feminino	152	22,19
	Total	685	100,00
<b>Raça</b>			
Válidos	Branco	393	57,37
	Pardo	168	24,53
	Preto	104	15,18
	Total	665	97,08
	Sem Informação	20	2,92
Total		685	100,00
<b>Escolaridade</b>			
Válidos	Primeiro grau incompleto	387	56,50
	Analfabeto	94	13,72
	Primeiro grau completo	90	13,14
	Segundo grau completo	59	8,61
	Segundo grau incompleto	17	2,48
	Superior completo	17	2,48
	Superior incompleto	10	1,46
	Total	674	98,39
	Sem Informação	11	1,61
Total		685	100,00
<b>Tabagismo</b>			
Válidos	Tabagista	509	74,31
	Não tabagista	81	11,82
	Ex-tabagista	64	9,34
	Total	654	95,47
	Sem Informação	31	4,53
Total		685	100,00
<b>Etilismo</b>			
Válidos	Etilista	423	61,75
	Não etilista	139	20,29
	Ex-etilista	96	14,01
	Total	658	96,06
	Sem Informação	27	3,94
Total		685	100,00

### 5.1.2 Dados clínicos

A localização anatômica mais acometida foi a língua (n=352 – 51,39%), seguida por assoalho de boca em 39,27% dos casos. O acometimento em língua e assoalho de boca isoladamente ou associados correspondeu a 52,26% dos casos da amostra. A localização anatômica menos frequente foi lábio superior com apenas 8 casos que corresponderam à 1,17% do banco de dados (tabela 4).

**Tabela 4:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por localização anatômica, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Frequência	%
<b>Tumor de língua</b>			
Válidos	Sim	352	51,39
	Não	333	48,61
	Total	685	100,00
<b>Tumor em assoalho de boca</b>			
Válidos	Não	416	60,73
	Sim	269	39,27
	Total	685	100,00
<b>Tumor em palato duro</b>			
Válidos	Não	625	91,24
	Sim	60	8,76
	Total	685	100,00
<b>Tumor em rebordo gengival inferior ou região retromolar</b>			
Válidos	Não	496	72,41
	Sim	189	27,59
	Total	685	100,00
<b>Tumor em rebordo gengival superior</b>			
Válidos	Não	657	95,91
	Sim	28	4,09
	Total	685	100,00
<b>Tumor em lábio inferior</b>			
Válidos	Não	630	91,97
	Sim	55	8,03
	Total	685	100,00
<b>Tumor em lábio superior</b>			
Válidos	Não	677	98,83
	Sim	8	1,17
	Total	685	100,00
<b>Tumor em mucosa jugal</b>			
Válidos	Não	603	88,03
	Sim	82	11,97
	Total	685	100,00

Na avaliação clínica inicial do tamanho do tumor, a maioria dos pacientes foi classificada como T2 (209 - 30,51%) e quanto à presença de linfonodos cervicais foram classificados como N0 o total de 381 pacientes (55,62%). Houve apenas 01 caso de metástases à distância previamente ao tratamento. Ao agrupar os pacientes por estádios clínicos, 447 (66,82%) casos foram classificados como estágio III ou IV, enquanto somente 79 (11,53%) casos foram classificados como estágio I (tabela 5).

Na avaliação clínica final (prévia ao início do tratamento) foi verificado um aumento do número de pacientes sem informação, correspondendo a pacientes que não sofreram nova avaliação clínica de estadiamento prévio ao início do tratamento (tabela 5).

**Tabela 5:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca pelos fatores relacionados ao tumor (tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos, ocorrência de metástase, Estádio clínico inicial e Estádio clínico final), INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Frequência	%
<b>cT inicial</b>			
Válidos	2	209	30,51
	4	194	28,32
	3	172	25,11
	1	91	13,28
	In Situ	2	0,29
	Total	668	97,52
	Sem Informação	17	2,48
Total		685	100,00
<b>cN inicial</b>			
Válidos	0	381	55,62
	1	139	20,29
	2	117	17,08
	3	31	4,53
	Total	668	97,52
	Sem Informação	17	2,48
Total		685	100,00
<b>cM inicial</b>			
Válidos	0	667	97,37
	1	1	0,15
	Total	668	97,52
	Sem Informação	17	2,48
Total		685	100,00
<b>cEstadio inicial</b>			
Válidos	IV	262	38,25
	III	185	27,01
	II	142	20,73
	I	79	11,53
	In Situ	1	0,15
	Total	669	97,66
	Sem Informação	16	2,34
Total		685	100,00
<b>cEstadio final</b>			
Válidos	IV	233	34,01
	III	105	15,33
	II	77	11,24
	I	58	8,47
	Total	473	69,05
	Sem Informação	212	30,95
Total		685	100,00



A maioria dos pacientes (354 - 51,7%) foi submetida à cirurgia, sendo que 188 deles (53,1%) fizeram, também, radioterapia adjuvante. Duzentos e vinte pacientes (32,12%) foram submetidos à radioterapia exclusiva (tabela 6).

O esvaziamento cervical foi realizado em 263 pacientes, correspondendo a 74,3% do total de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico (n=354); enquanto a obtenção de margens cirúrgicas livres em exame de congelação, com ou sem necessidade de ampliação, foi verificada em 314 pacientes, significando 88,7% desses pacientes.

O tempo de espera até o tratamento inicial foi medido desde a data da biópsia, até a data do início do tratamento, apresentando como resultado uma média de 73,89 dias, com variação entre 0 e 536 dias. O mínimo de 0 corresponde a pacientes que fizeram biópsia por congelação e foram operados no mesmo tempo cirúrgico, enquanto o valor máximo correspondeu a um paciente que de acordo com o relato do prontuário, abandonou o acompanhamento antes do início do tratamento e retornou após longo período do diagnóstico tendo sido realizado somente tratamento de suporte oncológico.

**Tabela 6:** Distribuição dos casos de carcinoma de células escamosas de boca por tratamento realizado, esvaziamento cervical e ocorrência de margens livres, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tratamento		Frequência	%
<b>Tratamento realizado</b>			
Válidos	Radioterapia exclusiva	220	32,12
	Cirurgia + radioterapia	188	27,45
	Cirurgia	166	24,23
	Suporte oncológico	79	11,53
	Radioterapia + quimioterapia	32	4,67
	Total	685	100,00
<b>Esvaziamento cervical</b>			
Válidos	Não realizado cirurgia	331	48,32
	Cirurgia com esvaziamento cervical	263	38,39
	Cirurgia sem esvaziamento cervical	86	12,55
	Total	680	99,27
Sem	Infomação	5	0,73
Total		685	100,00
<b>Margens livres</b>			
Válidos	Não realizado cirurgia	331	48,32
	Cirurgia com margens livres	278	40,58
	Cirurgia com margens livres após ampliação	36	5,26
	Cirurgia sem margens livres	24	3,50
	Total	669	97,66
Sem	Infomação	16	2,34
Total		685	100,00

### 5.1.3 Dados patológicos

Do total de 685 casos da amostra, não foi realizado tratamento cirúrgico em 331 pacientes (48,32%). Dos 354 casos operados, 50 (14,12%) não possuíam informação sobre estadiamento patológico. Em relação ao tamanho macroscópico do tumor foi encontrado maior número de pT1 e pT2 (até 4 cm em sua maior dimensão), aparecendo em 183 (51,69%) casos de pacientes operados. Os tamanhos patológicos pT3 e pT4 foram encontrados em 123 (34,74%) casos,

enquanto 48 (13,55%) dos pacientes submetidos à cirurgia, não possuíam informação sobre tamanho do tumor.

Foram classificados como pN0 (200 - 56,49%) todos pacientes submetidos a cirurgia que não apresentaram acometimento de linfonodos regionais. Somente 2 pacientes (0,56%) foram classificados como N3, enquanto 54 (15,25%) e 47(13,27%) como N2 e N1, respectivamente.

De todos os casos estudados, a maior parte foi graduada histopatologicamente como moderadamente diferenciado (514 – 75,04%), após a aplicação da Classificação Histopatológica da OMS, 2005. Um número reduzido (23) de laudos histopatológicos não possuía a gradação histopatológica da OMS, correspondendo a 3,36% do banco de dados (tabela 7).

**Tabela 7:** Distribuição dos casos de carcinoma de células escamosas de boca por grau de diferenciação celular, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Frequência	%
<b>Classificação OMS</b>			
Válidos	Moderadamente diferenciado	514	75,04
	Bem diferenciado	114	16,64
	Pouco diferenciado	30	4,38
	Ca <i>In situ</i>	4	0,58
	Total	662	96,64
	Sem Informação	23	3,36
Total		685	100,00

## 5.2 ASSOCIAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Foi realizada a análise da associação entre as variáveis com o auxílio do teste exato de *Fisher*, comparando as variáveis sócio-demográficas e clínico-patológicas entre os dois grupos de pacientes que foram divididos utilizando o corte de **40 anos de idade**.

A associação entre as variáveis em relação à idade dos pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de boca apresentou resultado estatisticamente significativo para escolaridade ( $p=0,006$ , tabela 8), tratamento realizado ( $p=0,002$ , tabela 12) e estágio patológico ( $p=0,032$ , tabela 11). Houve uma tendência de associação com a localização anatômica em língua ( $p=0,068$ , tabela 9).

Quanto à escolaridade, foi observado um maior percentual de indivíduos analfabetos e com nível básico incompleto no grupo acima de 40 anos (462 - 71,39%) em relação aos pacientes jovens (19 - 49,99%) ( $p=0,006$ ; tabela 8).

Tumores localizados em língua foram mais frequentes nos pacientes adultos jovens (25 - 65,78%) em relação aos de idade superior a 40 anos (327 - 50,55%), o que apresentou uma tendência a ser estatisticamente significativo ( $p=0,068$ ; tabela 9).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando analisadas as demais variáveis sócio-demográficas, assim como com as clínico-patológicas (tabelas 10 e 11)

**Tabela 8:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca pela escolaridade segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao paciente		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
Escolaridade		n = 647	n = 38	
Analfabeto	n	92	2	<b>0,006*</b>
	%	14,21	5,26	
Primeiro grau incompleto	n	370	17	
	%	57,18	44,73	
Primeiro grau completo	n	81	9	
	%	12,51	23,68	
Segundo grau incompleto	n	16	1	
	%	2,47	2,63	
Segundo grau completo	n	55	4	
	%	8,5	10,52	
Superior incompleto	n	7	3	
	%	1,08	7,89	
Superior completo	n	16	1	
	%	2,47	2,63	
Sem informação	n	10	1	
	%	1,54	2,63	

\* p-valor<0,05

Teste do qui-quadrado

**Tabela 9:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por localização anatômica segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>Tumor de língua</b>		<b>n = 647</b>	<b>n = 38</b>	
Não	n	320	13	<b>0,068**</b>
	%	49,45	34,22	
Sim	n	327	25	
	%	50,55	65,78	
<b>Tumor em assoalho de boca</b>				
Não	n	392	24	0,752
	%	60,58	63,16	
Sim	n	255	14	
	%	39,42	36,84	
<b>Tumor em palato duro</b>				
Não	n	590	35	0,846
	%	91,19	92,11	
Sim	n	57	3	
	%	8,81	7,89	
<b>Tumor em rebordo gengival inferior ou região retromolar</b>				
Não	n	466	30	0,353
	%	72,02	78,94	
Sim	n	181	8	
	%	27,98	21,05	
<b>Tumor em rebordo gengival superior</b>				
Não	n	619	38	0,19
	%	95,67	100,00	
Sim	n	28	0	
	%	4,33	0,00	
<b>Tumor em lábio inferior</b>				
Não	n	595	35	0,975
	%	91,96	92,10	
Sim	n	52	3	
	%	8,04	7,90	
<b>Tumor em lábio superior</b>				
Não	n	640	37	0,388
	%	98,92	97,37	
Sim	n	7	1	
	%	1,08	2,63	
<b>Tumor em mucosa jugal</b>				
Não	n	569	34	0,778
	%	87,94	89,47	
Sim	n	78	4	
	%	12,06	10,52	

\* p-valor<0,05  
 Teste do qui-quadrado

**Tabela 10:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por sexo, raça, tabagismo e etilismo segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao paciente		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>Sexo</b>		<b>n = 647</b>	<b>n = 38</b>	
Feminino	n	142	10	0,529
	%	21,9	26,3	
Masculino	n	505	28	
	%	78,1	73,7	
<b>Raça</b>				
Branco	n	373	20	0,436
	%	57,6	52,6	
Pardo	n	161	7	
	%	24,9	18,4	
Preto	n	96	8	
	%	14,9	21	
Sem informação	n	17	3	
	%	2,6	7,9	
<b>Tabagismo</b>				
Não tabagista	n	74	7	0,322
	%	11,4	18,42	
Tabagista	n	482	27	
	%	74,5	71,05	
Ex-tabagista	n	62	2	
	%	9,6	5,26	
Sem informação	n	29	2	
	%	4,5	5,26	
<b>Etilismo</b>				
Não etilista	n	131	8	0,98
	%	20,24	21,05	
Etilista	n	399	24	
	%	61,66	63,15	
Ex-etilista	n	91	5	
	%	14,06	13,15	
Sem informação	n	26	1	
	%	4,01	2,63	

\* p-valor<0,05  
 Teste do qui-quadrado

**Tabela 11:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por Tamanho do tumor, Comprometimento de linfonodos e Ocorrência de metástase, Estádio clínico inicial e Estádio clínico final segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Idade		p-valor	
		> 40 anos	≤ 40 anos		
<b>cT inicial</b>		<b>n=647</b>	<b>n=38</b>		
<i>In Situ</i>	n	2	0	0,376	
	%	0,31	0,00		
1	n	86	5		
	%	13,29	13,16		
2	n	193	16		
	%	29,83	42,10		
3	n	161	11		
	%	24,88	28,94		
4	n	188	6		
	%	29,06	15,78		
<b>cN inicial</b>					
0	n	360	21	0,482	
	%	55,64	55,26		
1	n	128	11		
	%	19,78	28,94		
2	n	113	4		
	%	17,46	10,52		
3	n	29	2		
	%	4,48	5,26		
<b>cM inicial</b>					
0	n	629	38		0,806
	%	97,22	100,00		
1	n	1	0		
	%	0,15	0,00		
<b>cEstadio inicial</b>					
<i>In Situ</i>	n	1	0	0,303	
	%	0,15	0,00		
I	n	74	5		
	%	11,44	13,15		
II	n	130	12		
	%	20,10	31,58		
III	n	173	12		
	%	26,74	31,58		
IV	n	253	9		
	%	39,10	23,68		
<b>cEstadio final</b>					
I	n	72	5	0,123	
	%	11,13	13,16		
II	n	52	6		
	%	8,04	15,78		
III	n	95	10		
	%	14,68	26,31		
IV	n	224	9		
	%	34,62	23,68		

\* p-valor<0,05  
Teste do qui-quadrado



Em relação ao tratamento, não foram observadas diferenças discrepantes no percentual de pacientes submetidos à cirurgia, com ou sem radioterapia, entre os dois grupos. Contudo, houve mais pacientes do grupo de adultos jovens submetidos à radioterapia associada à quimioterapia (15,79% *versus* 4,02%), bem como mais pacientes acima de 40 anos submetidos à terapia de suporte oncológico (12,06% *versus* 2,63%) ( $p=0,002$ ; tabela 12).

**Tabela 12:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por tratamento realizado, esvaziamento cervical e ocorrência de margens livres segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tratamento		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>Tratamento realizado</b>		<b>n = 647</b>	<b>n = 38</b>	
Cirurgia	n	160	6	<b>0,002*</b>
	%	24,73	15,79	
Cirurgia + radioterapia	n	173	15	
	%	26,74	39,47	
Radioterapia exclusiva	n	210	10	
	%	32,46	26,32	
Radioterapia + quimioterapia	n	26	6	
	%	4,02	15,79	
Suporte oncológico	n	78	1	
	%	12,06	2,63	
<b>Esvaziamento cervical</b>				
Não realizado cirurgia	n	314	17	0,202
	%	48,91	44,74	
Cirurgia com esvaziamento cervical	n	244	19	
	%	38,01	50,00	
Cirurgia sem esvaziamento cervical	n	84	2	
	%	13,08	5,26	
<b>Margens livres</b>				
Não realizado cirurgia	n	314	17	0,509
	%	49,76	44,74	
Cirurgia com margens livres	n	259	19	
	%	41,05	50,00	
Cirurgia com margens livres após ampliação	n	34	2	
	%	5,39	5,26	
Cirurgia sem margens livres	n	24	0	
	%	3,80	0,00	

\* p-valor<0,05

Teste do qui-quadrado

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao estadiamento patológico. Foi verificado um maior percentual de casos nos estádios patológicos III e IV, assim como menor percentual nos estádios patológicos I e II no grupo de pacientes jovens quando comparados ao grupo de pacientes acima de 40 anos (tabela 13). No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quando analisadas a gradação histopatológica do tumor (tabela 14).

**Tabela 13:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por Tamanho do tumor, Comprometimento de linfonodos e Estadiamento do tumor após procedimento cirúrgico segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>PT</b>		<b>n=647</b>	<b>n=38</b>	
1 e 2	n	173	10	0,851
	%	26,73	26,31	
3 e 4	n	115	8	
	%	17,77	21,05	
Não cirurgia	n	314	17	
	%	48,53	44,73	
<b>pN</b>				
0	n	193	7	0,134
	%	29,82	18,42	
1	n	41	6	
	%	6,33	15,79	
2	n	50	4	
	%	7,72	10,52	
3	n	2	0	
	%	0,31	0	
Não cirurgia	n	314	17	
	%	48,53	44,73	
<b>pEstadio</b>				
I e II	n	140	3	0,037*
	%	21,63	7,89	
III e IV	n	147	14	
	%	22,72	36,84	
Não cirurgia	n	314	17	
	%	48,53	44,73	

\* p-valor<0,05

Teste do qui-quadrado

**Tabela 14:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por grau de diferenciação celular segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>Classificação OMS</b>		<b>n=647</b>	<b>n=38</b>	
Ca <i>in situ</i>	n	4	0	0,678
	%	0,62	0	
Pouco diferenciado	n	27	3	
	%	4,17	7,89	
Moderadamente diferenciado	n	487	27	
	%	75,27	71,05	
Bem diferenciado	n	107	7	
	%	16,54	18,42	

\* p-valor&lt;0,05

Teste do qui-quadrado

A associação do grupo etário dos pacientes ( $\leq 40$  anos *versus*  $> 40$  anos) com a presença e do tipo de recidiva, assim como com o óbito relacionado ao câncer, não apresentou resultados estatisticamente significativos, apesar de percentuais levemente aumentados para a presença de recidiva em pacientes jovens (tabela 15) e para a ocorrência de óbito em pacientes com idade superior a 40 anos (tabela 16).

**Tabela 15:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por presença de recidiva e tipo de recidiva segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao tumor		Idade		p-valor	
		> 40 anos	≤ 40 anos		
<b>Presença de recidiva</b>		<b>n=647</b>	<b>n=38</b>		
Não	n	512	27	0,256	
	%	79,13	71,05		
Sim	n	123	10		
	%	19,01	26,31		
<b>Tipo de recidiva</b>					
Ausência de recidiva	n	512	27		0,148
	%	79,13	71,05		
Recidiva local	n	69	5		
	%	10,66	13,16		
Recidiva regional	n	41	2		
	%	6,34	5,26		
Metástase à distância	n	14	3		
	%	2,16	7,89		

\* p-valor&lt;0,05

Teste do qui-quadrado

**Tabela 16:** Distribuição dos casos com carcinoma de células escamosas de boca por ocorrência de óbito segundo grupo etário, INCA – 2001 a 2003.

Fatores relacionados ao óbito		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>Óbito</b>		<b>n=647</b>	<b>n=38</b>	
Não	n	229	16	0,402
	%	35,39	42,1	
Sim	n	418	22	
	%	64,61	57,89	

\* p-valor<0,05

Teste do qui-quadrado

Os percentuais relacionados ao número de pacientes com diagnóstico de CCE de boca no INCA entre os anos de 2001 e 2003 foram semelhantes entre os grupos de pacientes com idade superior ou inferior a 40 anos, não se mostrando estatisticamente significativos (tabela 17).

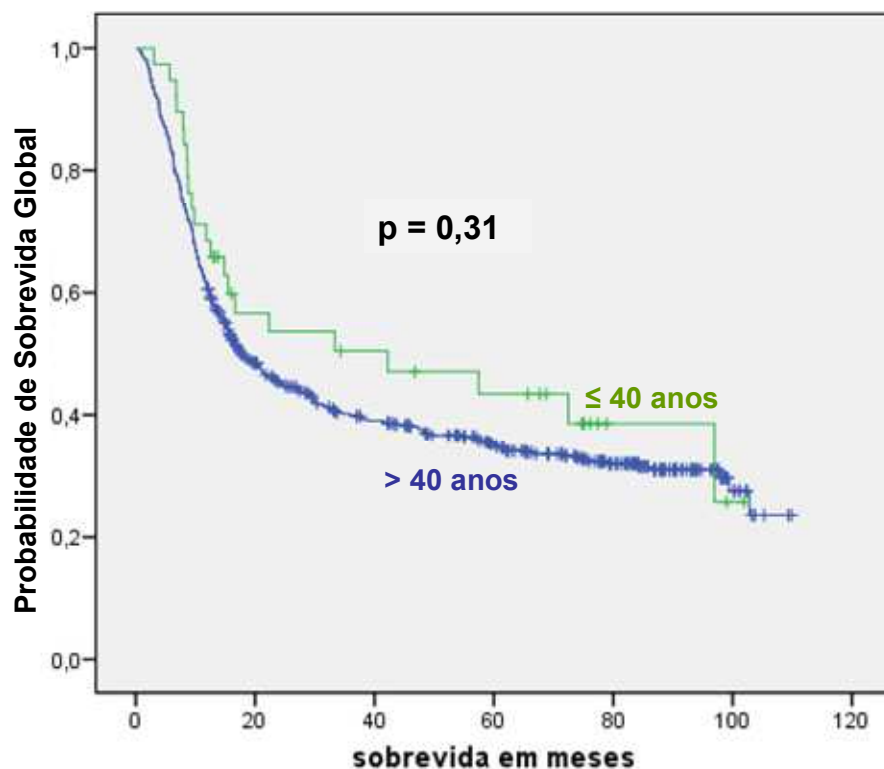
**Tabela 17:** Distribuição da variável ano da biópsia em relação à idade. As análises foram feitas pelo teste do qui-quadrado.

Fatores relacionados ao ano		Idade		p-valor
		> 40 anos	≤ 40 anos	
<b>Ano da biópsia</b>		<b>n=647</b>	<b>n=38</b>	
2001	n	275	16	0,864
	%	45,50	42,10	
2002	n	174	9	
	%	26,89	23,68	
2003	n	198	13	
	%	30,60	34,21	

\* p-valor<0,05

### 5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A **média da sobrevida global** foi de 45,81 meses, sendo maior em pacientes com idade menor ou igual a 40 anos (51,68 meses) em relação aos de idade superior a 40 anos (45,41 meses), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,31$ , log rank) (gráfico 1).



**Gráfico 1:** Curva de sobrevida geral para grupo etário de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003

#### 5.3.1 Análise de sobrevida global em relação aos fatores clínico-patológicos de pacientes adultos jovens

Foi feita a análise de sobrevida global no grupo de pacientes adultos jovens em relação aos fatores clínico-patológicos e sócio-demográficos. Dentre

todas as variáveis analisadas pelo Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes adultos jovens com idade igual ou inferior a 40 anos (tabelas 18 a 21), mostraram associação significativa ( $p < 0,05$ ) através da comparação das curvas pelo teste de *log rank*: tratamento, escolaridade, tabagismo, estágio clínico inicial, tamanho inicial (cT) e acometimento de linfonodos inicial (cN) (Gráficos 2 a 6).

**Tabela 18:** Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade < 40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por sexo, raça e escolaridade, no INCA – 2001 a 2003.

Variáveis	Total	Nº de eventos	% dos casos	Média	IC – 95%		p-valor
					Li	Ls	
<b>Sexo</b>							
Feminino	10	5	50	55,87	28,84	82,91	0,168 **
Masculino	28	17	60,71	48,69	32,62	64,77	
<b>Raça</b>							
Branco	20	9	45	62,27	43,11	81,42	0,505
Pardo	7	5	71,43	51,83	18,33	85,34	
Preto	8	5	62,5	32,64	13,73	51,55	
<b>Escolaridade</b>							
Analfabeto, primeiro grau incompleto	19	14	73,68	33,76	20,84	46,68	0,028*
Primeiro grau completo, segundo grau e ensino superior	18	7	38,89	69,39	49,15	89,63	

\* p-valor<0,05  
\*\*p-valor<0,20

**Tabela 19:** Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade < 40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por tabagismo e etilismo, no INCA – 2001 a 2003.

Variáveis	Total	Nº de eventos	% dos casos	Média	IC – 95%		p-valor
					Li	Ls	
<b>Tabagismo</b>							
Não tabagista	7	2	28,57	80,71429	57,52117	103,9074	0.040*
Tabagista e ex-tabagista	29	19	65,52	42,33409	26,86641	57,80178	
<b>Etilismo</b>							
Não etilista	8	3	37,5	70,478	43,76529	97,19071	0.142**
Etilista e ex-etilista	29	18	62,07	46,64066	30,90557	62,37574	

\* p-valor<0,05  
\*\*p-valor<0,20

**Tabela 20:** Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade < 40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por localização anatômica, no INCA – 2001 a 2003.

Variáveis	Total	Nº de eventos	% dos casos	Média	IC – 95%		p-valor
					Li	Ls	
<b>Tumor de língua</b>							
Não	13	6	46,15	61,05	36,72	85,37	
Sim	25	16	64	48,55	32,55	64,56	0,658
<b>Tumor em assoalho de boca</b>							
Não	24	11	45,83	59,96	41,57	78,35	
Sim	14	11	78,57	41,48	21,43	61,52	0,211
<b>Tumor em palato duro</b>							
Não	35	19	54,29	54,12	39,35	68,89	
Sim	3	3	100	29,1	0	71,92	0,133**
<b>Tumor em rebordo gengival inferior ou região retromolar</b>							
Não	30	17	56,67	50,69	34,77	66,62	
Sim	8	5	62,5	58,91	27,62	90,2	0,984
<b>Tumor em rebordo gengival superior</b>							
Não	38	22	57,89	51,68	37,75	65,62	-
<b>Tumor em lábio superior</b>							
Não	37	22	59,46				
Sim	1	0	0				0,229
<b>Tumor em mucosa jugal</b>							
Não	34	18	52,94	55,36	40,28	70,43	
Sim	4	4	100	27,84	0	57,76	0,125**

\* p-valor<0,05

\*\*p-valor<0,20

**Tabela 21:** Distribuição das taxas de sobrevida geral dos pacientes com idade < 40 anos e com carcinoma de células escamosas de boca por estágio clínico inicial, tamanho do tumor, presença de linfonodos, estágio clínico final, classificação OMS, tratamento realizado, presença e tipo de recidiva. no INCA – 2001 a 2003.

Variáveis	Total	Nº de eventos	% dos casos	Média	IC – 95%		p-valor
					Li	Ls	
<b>Estádio clínico inicial</b>							
Ca <i>in situ</i> , estágio I e II	17	7	41,18	52,196	90,358	85,821	
Estádio III e IV	21	15	71,43	18,065	43,028	41,755	0,022*
<b>cT inicial2</b>							
cT 0, 1 e 2	21	9	42,86	67,72	49,62	85,82	
cT 3 e 4	17	13	76,47	28,67	15,59	41,75	0,022*
<b>cN inicial2</b>							
N0	21	9	42,86	68,64	51,25	86,03	
N 1, 2, 3	17	13	76,47	25,48	12,43	38,53	0,005*
<b>Estádio clínico final</b>							
Ca <i>in situ</i> , estágio I e II	11	4	36,36	66,41	39,49	93,33	
Estádio III e IV	19	13	68,42	33,39	19,36	47,42	0,16**
<b>Classificação OMS</b>							
Pouco diferenciado	3	1	33,33	51,1	12,64	89,56	
Moderadamente diferenciado	27	17	62,96	51,22	35,58	66,86	
Bem diferenciado	7	3	42,86	42,78	14	71,56	0,913
<b>Tratamento</b>							
Cirurgia e cirurgia+radioterapia	21	7	33,33	74,34526	58,32672	90,36379	
Radioterapia exclusiva e Radioterapia + quimioterapia e suporte oncológico	17	15	88,24	26,41	11,32411	41,49589	0.001*
<b>Presença de recidiva</b>							
Não	27	14	51,85	53,7	37,2	70,2	
Sim	10	8	80	42,27	18,62	65,91	0,342
<b>Tipo de recidiva</b>							
Ausência de recidiva	27	14	51,85	53,7	37,2	70,2	
Recidiva local	5	4	80	33,2	11,3	55,09	
Recidiva regional	2	2	100	12,15	11,41	12,89	
Recidiva à distância	3	2	66,67	69,19	20,71	117,67	0,341

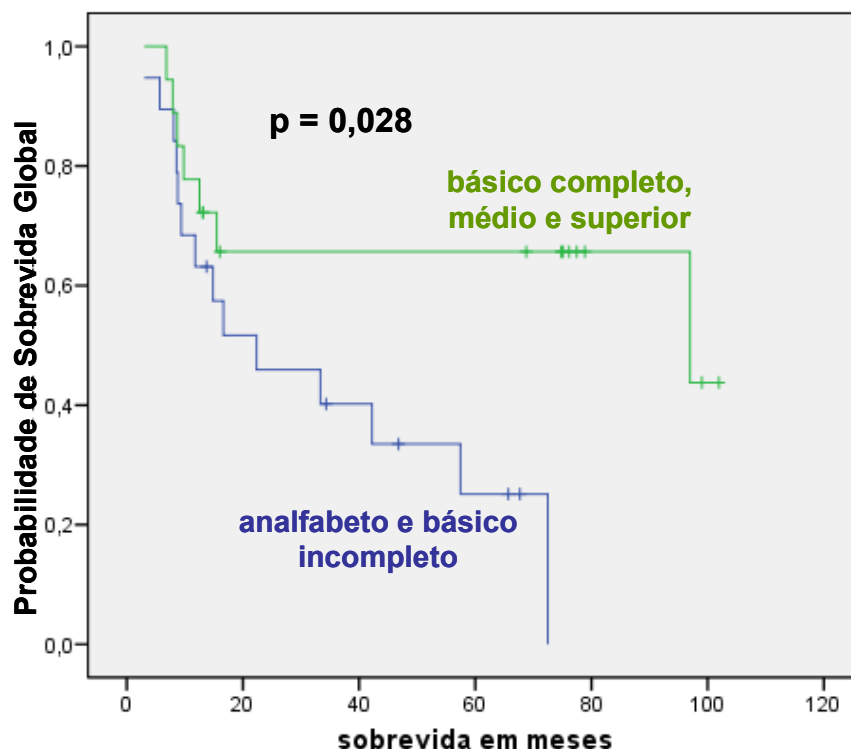
\* p-valor<0,05

\*\*p-valor<0,20

Com base no resultado do teste do qui-quadrado, optou-se por agrupar a variável escolaridade em analfabetos com nível básico incompleto *versus* outros

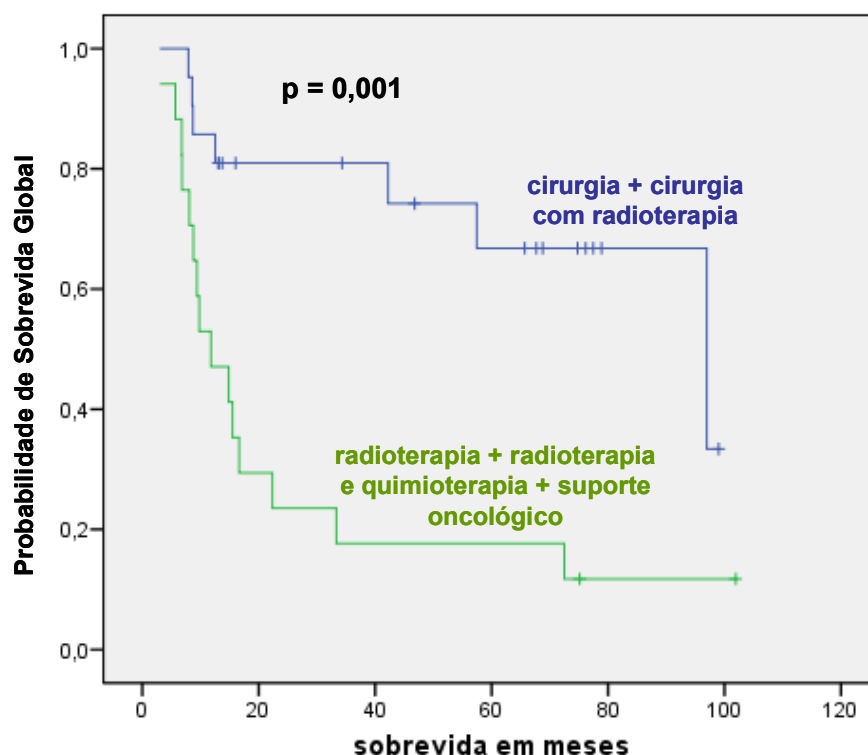


níveis de alfabetização. A associação dessas variáveis obteve resultado estatisticamente significativo com pacientes do primeiro grupo com média de sobrevida de 33,76 meses em comparação a 69,39 meses de sobrevida média dos pacientes com maior escolaridade ( $p = 0,028$ , *log rank*) (gráfico 2).



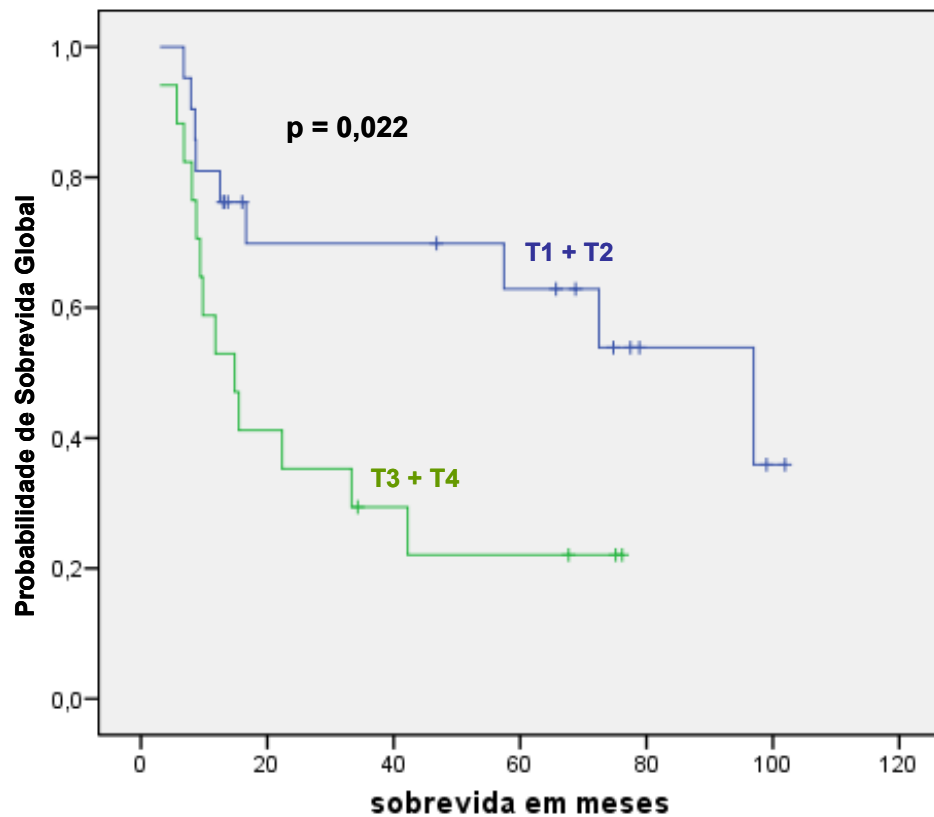
**Gráfico 2:** Curva de sobrevida geral para escolaridade de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003

A categorização do tratamento em pacientes que realizaram cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante *versus* outras modalidades apresentou diferença estatisticamente significativa, com média de sobrevida global de 74,34 meses para os pacientes operados e de 26,41 meses para os pacientes que não realizaram tratamento cirúrgico ( $p = 0,001$ , *log rank*) (gráfico 3).



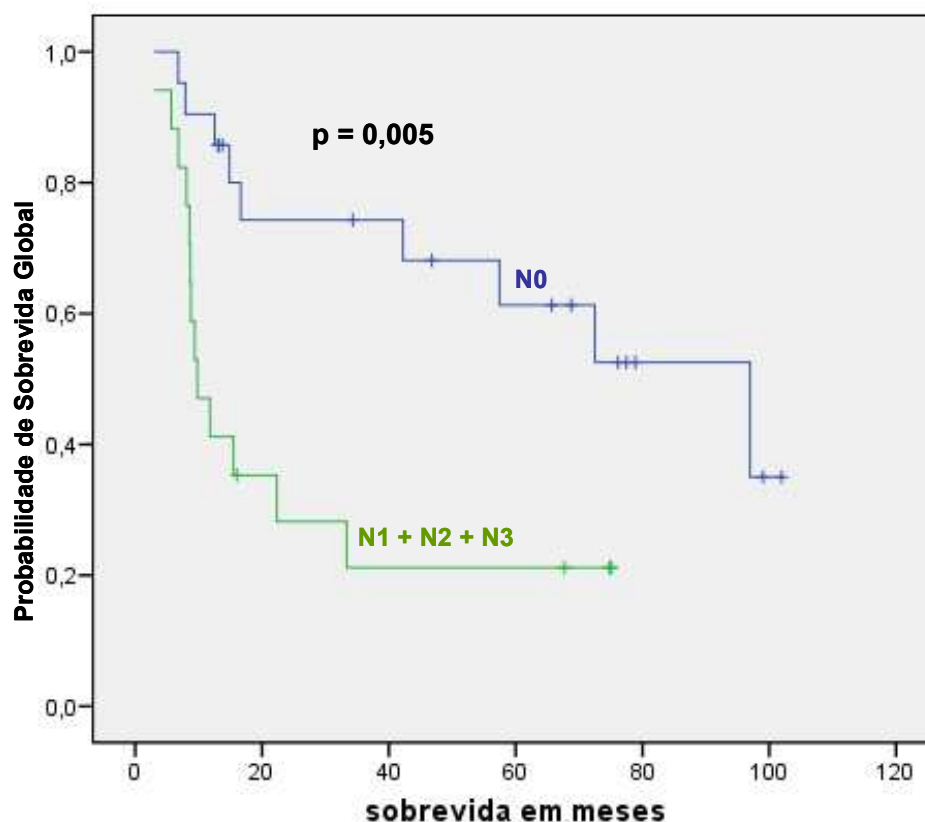
**Gráfico 3:** Curva de sobrevida geral para tratamento realizado de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003

Com relação ao tamanho do tumor no exame clínico inicial foram observados 21 pacientes com tumor de tamanho classificado como T1 ou T2 com média de sobrevida global maior (67,72 meses) e estatisticamente significativa em relação aos 17 pacientes com lesões classificadas como T3 ou T4 (28,67 meses) ( $p = 0,022$ , *log rank*) (gráfico 4).



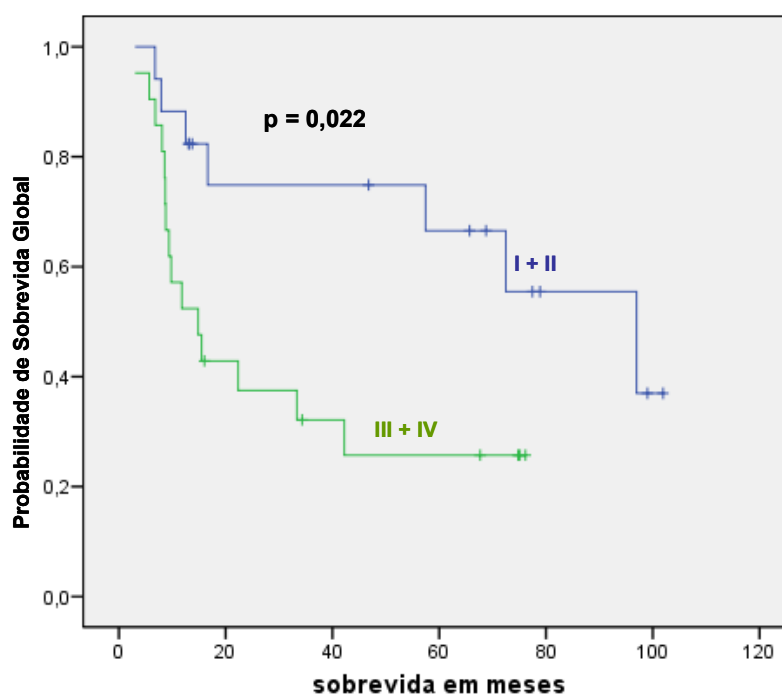
**Gráfico 4:** Curva de sobrevida geral para tamanho do tumor de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003

O mesmo se observou em relação ao acometimento de linfonodos no exame clínico inicial sendo observado 21 pacientes com classificação N0 e média de sobrevida global maior (68,64 meses) e estatisticamente significativa em relação aos 17 pacientes com acometimento de linfonodos cervicais (N1, N2 ou N3) (25,48 meses) ( $p = 0,005$ , *log rank*) (gráfico 5).



**Gráfico 5:** Curva de sobrevida geral para acometimento de linfonodos de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003

Quanto ao estágio clínico inicial, quatro pacientes possuíam tamanho T2, no entanto, apresentavam acometimento de linfonodos cervicais (N1 ou N2) e foram classificados como estágio III ou IV. Com isso, o total de 21 pacientes com estágio III ou IV apresentou média de sobrevida global com diferença estatisticamente significativa (18,06 meses) em relação aos 17 pacientes classificados como estádios I ou II (52,19 meses) ( $p = 0,022$ , *log rank*) (gráfico 6).



**Gráfico 6:** Curva de sobrevida geral para estágio clínico inicial de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca atendidos no INCA – 2001 a 2003

#### 5.4 ANÁLISE MULTIVARIADA

Foram incluídas na análise multivariada todas as variáveis que apresentaram valores de  $p < 0,20$  na análise univariada (Kaplan-Meier, tabelas 18 a 21). O modelo de Cox, que verifica a influência das co-variáveis entre si, revelou que o tabagismo, o etilismo e o acometimento de linfonodos no exame clínico inicial (cN inicial) podem ser considerados fatores prognósticos independentes para pior sobrevida global no grupo de pacientes jovens (Tabela 22).

Tabela 22: Modelo de Cox para Sobrevida Geral.

Variáveis do modelo	Categorias	Harzard Ratio (HR)	p-valor	IC – 95%	
				Li	Ls
Tabagismo	Não tabagista/tabagista (ex e atual)	0,016	0,009	0,001	0,355
Etilismo	Não etilista/etilista (ex e atual)	8,870	0,020	1,417	55,603
cN inicial	N0/N1,2,3	0,103	0,002	0,025	0,428

---

## 6. DISCUSSÃO

O carcinoma de células escamosas representa aproximadamente 90% de todos os tumores malignos da boca e da orofaringe. Este tumor afeta mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, acima de 50 anos, de cor branca, de nível sócio-econômico inferior e está fortemente associado ao uso de tabaco e bebidas alcoólicas. As localizações anatômicas mais acometidas são língua e assoalho de boca (BARNES et al., 2005; HOLMES et al., 2010).

Os dados sócio-demográficos do banco de dados geral no presente estudo tiveram características semelhantes à encontrada na literatura mundial com relação à média de idade, acometimento de indivíduos brancos, com menor escolaridade e localização predominante na língua. No entanto, a proporção de indivíduos do sexo masculino em relação ao feminino foi consideravelmente superior (3,5:1) à encontrada na literatura atual. No Brasil a incidência em homens é duas vezes e meia maior do que nas mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003) constatando uma proporção menor que a encontrada em nosso estudo, contudo ainda maior que a descrita na literatura mundial, que de acordo com

WARNAKULASURIYA (2009), vem diminuindo e está atualmente em aproximadamente 1,5:1.

Tem sido relatado, o aumento do percentual de pacientes jovens com CCE de boca em diversas partes do mundo. Estudos passados (SON & KAPP, 1985) possuíam uma estimativa de até 3% de todos os casos de câncer de boca seriam em pacientes jovens com idade inferior a 40 anos, no entanto essa estimativa tem aumentado para 6-7% em estudos mais recentes (MYERS et al., 2000, SASAKI, 2005; GARAVELLO et al., 2007). ATULA et al. (1996) observaram um aumento da incidência de CCE de boca de 3% entre os anos de 1953 e 1962 para 7% no período de 1983 a 1992. Em nosso estudo foram encontrados 38 pacientes com CCE de boca em idade igual ou menor a 40 anos, o que corresponde a 5,54% dos casos estudados (685 pacientes). Esse resultado confirma a tendência mundial de aumento desse tumor em pacientes jovens de acordo com o banco de dados estudado. Quando se aumenta a idade corte para 45 anos, foram encontrados 96 (14,0%) pacientes também confirmando a observação anterior.

O carcinoma de células escamosas de boca em indivíduos adultos jovens é relativamente raro e os diferentes critérios utilizados nos relatos publicados tornam a comparação dos estudos difícil. No entanto, tem-se sugerido que o carcinoma de boca em pacientes adultos jovens pode ser considerado como uma doença distinta da acometida em idosos, inclusive com diferente etiologia e evolução (SON & KAPP, 1985).

Na revisão de literatura de LEWELLYN et al. (2001) sobre os fatores de risco para carcinoma de células escamosas de boca e orofaringe em indivíduos jovens foi citado que estudos do início da década de 70 indicavam diminuição da

ocorrência do câncer de boca. No entanto nas últimas décadas a incidência tem aumentado em todas as idades. Semelhante MYERS et al. em 2000 verificaram que a incidência de CCE de língua em pacientes abaixo de 40 anos aumentou de aproximadamente 4% em 1971 para 18% em 1993. Ainda no trabalho de LEWELLYN et al., em 2001, foram relacionadas 28 publicações especificamente sobre o tema central da revisão, sendo uma única na década de 70, quinze na década de 80 e doze na década de 90, mostrando o aumento do interesse de pesquisadores sobre esse assunto nas últimas décadas.

Aliado ao aumento de trabalhos na literatura sobre pacientes jovens acometidos por CCEB, dados controversos e aparente aumento de atendimento clínico desses pacientes com perfil distinto do descrito nos pacientes adultos surgiu o interesse de desenvolver esse estudo.

Um dos critérios discordantes que mais chamam atenção na literatura é a idade de corte utilizada para considerar um paciente como adulto jovem para o diagnóstico de CCE de boca, não havendo uma padronização da Organização Mundial de saúde a esse respeito. Apesar dos diversos estudos sobre adultos jovens escolherem aliatoreamente a idade de corte, variando de 30 a 60 anos (BYERS, 1975; AMSTERDAM E STRAWITZ, 1982; NEWMAN et al., 1983; VERED et al., 2010; SOUDRY et al., 2010), o uso de 40 anos como idade de corte para comparação é mais frequente (ATULA et al., 1996; MYERS et al., 2000; GRAVELLO et al., 2007; HIROTA et al., 2008; KAMINAGAKURA et al., 2010), seguido de 45 anos (HART et al., 1999; LLEWELLYN et al., 2003; LLEWELLYN et al., 2004a; LLEWELLYN et al., 2004b; LLEWELLYN et al., 2004c; WARNAKULASURIYA et al., 2007; RIBEIRO et al, 2009; PARK et al., 2010). Essa falta de padronização para a



idade de corte e o número reduzido de pacientes jovens com CCE de boca podem ser considerados importantes limitadores dos estudos realizados para avaliar a etiologia e o comportamento do CCE de boca em pacientes adultos jovens.

Na revisão de LLEWELLYN et al. (2001), os autores citaram a quantidade, assim como a idade mínima e máxima dos pacientes nas amostras dos principais estudos durante as décadas de 70, 80 e 90 sobre CCE de boca em jovens. Na década de 70, o único estudo citado possuiu amostra de somente 11 pacientes com idade entre 17 e 29 anos. Na década de 80, a maior amostra conteve 116 pacientes. A idade variou entre o mínimo de 10 e o máximo de 45 em um único trabalho. A idade corte em 40 anos foi utilizada por nove dos quinze trabalhos. Na década de 90, o trabalho com maior amostra conteve 64 pacientes e a idade variou entre o mínimo de 17 e o máximo de 45 em dois trabalhos. A idade corte em 40 anos foi utilizada por oito dos doze trabalhos.

Optou-se por considerar adulto jovem indivíduos com idade igual e inferior a 40 anos seguindo a maioria dos autores da literatura pertinente. Outros aspectos que devem ser valorizados são o aumento mundial da expectativa de vida nas últimas décadas e a diferença sócio-econômica entre países que também interferem nesse critério.

Alguns trabalhos utilizaram cortes mais extremos como VERED et al. (2010) que dividiram os pacientes em dois grupos considerando “jovens” aqueles com idade igual ou inferior a 60 anos e “velhos” os de idade superior. Dentre os trabalhos mais recentes SOUDRY et al. (2010) foram os primeiros que propuseram o corte em 30 anos para estudo do CCE de língua em pacientes jovens com o objetivo

de achar um banco de dados mais homogênea que a encontrada em cortes de 40 ou 45 anos.

Recentemente, TONER & O'REGAN (2009) sugeriram que os pacientes jovens com CCE fossem divididos em três grupos distintos: primeiro - entre 40 e 45 anos, com relatos de elevada exposição aos fatores de risco e por isso parecem ser uma parte do espectro observado em pacientes idosos; o segundo - homens com idade inferior a 45 anos relacionados com o alto risco de infecção pelo HPV e o terceiro - mulheres com idade inferior a 40 anos, não-fumantes e sem etiologia definida. Dados semelhantes foram reportados por DAHLSTROM et al. (2008) em mulheres jovens com idade inferior a 40 anos e homens entre 40 e 49 anos com CCE de orofaringe.

Ainda dentro desse contexto estudo realizado no Irã por ANDISHEH-TADBIR et al. (2010) para avaliação das diferenças sócio-demográficas e etiológicas entre pacientes jovens e idosos com CCE da região de cabeça e pescoço, os autores dividiram seu banco de dados em dois grupos: o primeiro com idade igual ou inferior a 40 anos e o segundo igual ou maior a 50 anos. Com isso não foram estudados pacientes entre 41 e 49 anos que provavelmente teriam características de ambos os grupos anteriores.

O nosso estudo utilizou o corte de 40 anos para a idade máxima e mínima de 17. De acordo com O “Estatuto da Criança e do Adolescente” (ECA), para a legislação brasileira, criança pode ser definida como pessoa com até 12 anos incompletos enquanto a definição de adolescentes se refere a indivíduos entre 12 e 17 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Na literatura internacional, diversos trabalhos sobre CCE de boca em jovens utilizaram pacientes com idade inferior a 18 anos, não havendo concordância em relação à existência de um grupo distinto de pacientes infantis ou adolescentes quando comparados a adultos jovens. Foi decidido no presente estudo pela manutenção do único paciente com idade de 17 anos no banco de dados de pacientes jovens.

MORRIS et al. (2010) avaliaram pequeno banco de dados com 10 pacientes considerados como “grupo de idade pediátrica” e diagnóstico de CCE de língua. No entanto, esse banco de dados era composta por pacientes com idade entre 15 e 20 anos. Após análise de sobrevida e comparação com grupo de pacientes adultos, concluíram não haver diferenças significativas entre os grupos, sugerindo que esses pacientes recebam as mesmas terapias tradicionalmente conhecidas para o CCE de língua.

A incidência de CCE em língua em pacientes adultos jovens em nosso estudo (65,78% das lesões em jovens), quando comparada a incidência desta mesma lesão em pacientes acima de 40 anos (50,55%) converge com a literatura onde alguns autores citam os tumores de língua como os principais responsáveis pelo aumento da incidência de CCE de boca nos últimos 30 anos.

Em estudo retrospectivo e prospectivo com acompanhamento médio de 47 meses em amostra contendo 22 pacientes com CCE de língua com idade igual ou inferior a 40 anos comparado com 142 pacientes mais velhos, atendidos entre os anos de 1988 e 2000, VENESS et al. (2003) realizaram análise univariada e multivariada com objetivo de avaliar a hipótese desta lesão possuir pior prognóstico em pacientes jovens. Dentre seus resultados, apesar do banco de dados reduzido

de pacientes considerando o período de 12 anos, destaca-se além da elevada incidência desse tumor em indivíduos abaixo de 40 anos (13,4%), alguns resultados que foram semelhantes aos encontrados no presente trabalho. Dentre eles: no banco de dados geral foi verificado maior apresentação dos tumores em estádios T1 e T2 (81%) e percentual elevado de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico seguido ou não por radioterapia adjuvante (84,8%); na associação das variáveis destacam-se maior taxa de recidiva e de pacientes submetidos a combinação de radioterapia com quimioterapia em jovens quando comparados aos pacientes mais velhos; e a análise de sobrevida em 2 ou em 5 anos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Com isso os autores não puderam confirmar que a idade seja um fator independente de pior sobrevida para pacientes com CCE em língua.

Em estudo retrospectivo sobre a evolução de pacientes com CCE de língua em Hospital em Israel, entre os anos de 1983 e 2001, o banco de dados com 48 pacientes foi dividida em dois grupos com corte em 45 anos. O grupo de pacientes acima de 45 anos conteve 32 pacientes (66,6%) e o de jovens 16 (33,3%). O sexo feminino foi predominante no grupo de pacientes jovens em relação aos mais velhos (75% vs 50%). A taxa de recidiva foi similar nos dois grupos, no entanto, o curso clínico da doença em jovens obteve dois padrões distintos: extremamente agressivo com 40% de mortalidade em 2 anos comparado a 10,7% do grupo de pacientes mais velhos; ou indolente e livre de doença por mais de 15 anos (POPOVTZER et al., 2004).

Esse padrão distinto não foi verificado em estudo realizado em Tawian, China, onde CHIANG et al. (2005), avaliaram 271 pacientes com CCE de boca onde

20,3% possuíam idade entre 25 e 40 anos. Ao comparar as características sócio-demográficas e clínico-patológicas entre os grupos com idade inferior e superior a 40 anos não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa que justificasse um tratamento diferenciado para pacientes adultos jovens. As taxas de recidiva locorregional, metástase, incidência de segundo tumor primário e sobrevida livre de doença foram semelhantes entre os dois grupos. Resultados semelhantes foram encontrados no presente estudo que não mostrou diferenças estatisticamente significativas para a presença de recidiva locorregional ou metástase a distância entre os dois grupos. No entanto, foi verificada maior incidência de tratamento radioterápico associado a quimioterapia no grupo de pacientes jovens. Esta terapia combinada vem sendo utilizada recentemente com melhores resultados do que a radioterapia isolada em pacientes com doença em estádios avançados.

Uma vez que os pacientes jovens teriam mais tempo de vida caso obtivessem sucesso em sua terapêutica, ZHANG et al. (2010) propuseram modificações na técnica cirúrgica de pacientes jovens com CCE de língua estádios I e II, com associação de técnicas reconstrutivas funcionais e estéticas, visando uma melhor qualidade de vida e mantendo a saúde oncológica do paciente.

LEE et al. (2007), em estudo realizado também em Taiwan sobre CCE de língua comparou a sobrevida de dois grupos, ambos com 20 pacientes, com idade superior e inferior a 45 anos. As características sócio-demográficas e envolvimento com fatores de risco foram similares nos dois grupos. Apesar do pequeno número de recidivas, estas foram mais freqüentes (5 pacientes) no grupo acima de 45 anos do que no de idade inferior, com apenas uma recidiva. Não houve neste estudo diferença significativa na sobrevida entre os dois grupos. Divergindo desses

resultados, GARAVELLO et al. (2007) observaram taxa de recidiva e sobrevida desfavorável aos pacientes jovens e concluíram que a idade pode ser considerada um preditor independente de pior sobrevida para o CCE de língua e que os pacientes jovens com CCE de língua possuem um prognóstico pior quando comparados aos pacientes acima de 40 anos.

A associação do tabagismo e alcoolismo como fatores de risco para CCE de boca em pacientes jovens também é discutido por alguns autores como no estudo de BYERS, em 1975, onde não havia história de utilização de tabaco ou bebidas alcoólicas ou de má condição de higiene bucal associada aos pacientes desse estudo. A maioria dos estudos da década de 80 (AMSTERDAM E STAWITZ, 1982; CARNIOL E FRIED, 1982; NEWMAN et al., 1983; SON E KAPP, 1985; KURIAKOSE et al., 1992; TSUKUDA et al., 1993; LLEWELLYN et al., 2001) concluiu que os fatores de risco tradicionais para o CCE de boca, como o alto consumo de tabaco e bebidas alcoólicas não estavam relacionados com a incidência da doença nos pacientes jovens. Contrariamente, no presente estudo o tabagismo revelou resultado significativo na associação com a sobrevida global de pacientes adultos jovens e semelhantes aos descritos por LIPKIN et al. (1985); MCGREGOR E RENNIE (1987); BURZYNSKI et al. (1992); HART et al. (1999); LLEWELLYN et al. (2003) e KAMINAGAKURA et al. (2010).

Alguns trabalhos levantam associação do CCE de boca em jovens com predisposição genética como relatado por LLEWELLYN et al. (2001). No atual estudo, essa variável não pôde ser analisada por falta de informação sobre antecedentes familiares em grande número de prontuários estudados.

No presente estudo a média da sobrevida global foi menor em pacientes com idade superior a 40 anos (45,41 meses) em relação aos de idade menor ou igual a 40 anos (51,68 meses), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,031$ , log rank). Outros estudos como de ATULA et al. (1996) e SIEGELMANN-DANIELI et al. (1998); FRIEDLANDER et al. (1998) também não verificaram diferença no comportamento do CCEB entre pacientes adultos jovens e adultos, apresentando sobrevida semelhante.

FRIEDLANDER et al. (1998) em estudo retrospectivo de pacientes com idade igual ou inferior a 40 anos com diagnóstico de CCE de língua observou uma taxa de recidiva maior em pacientes jovens, no entanto, isso não se refletiu na sobrevida. No presente estudo a taxa de recidiva no grupo de pacientes jovens com CCE de boca foi levemente mais elevada que a de pacientes acima de 40 anos, também sendo verificada principalmente uma maior incidência de metástases à distância no grupo de pacientes jovens. No entanto essas diferenças não foram estatisticamente significativas. E não foi realizado em nosso estudo análise destas variáveis somente para os pacientes com CCE de língua.

Com objetivo de avaliar o impacto da recidiva locorregional na sobrevida de pacientes com câncer de língua, VERED et al. (2010) aplicaram a “avaliação histopatológica de risco (AHR)”, instituído por Brandwein-Gensler e colaboradores em 2005 em CCE de língua. O risco de recidiva foi elevado em pacientes jovens com alta AHR, em comparação aos jovens com baixa AHR e em relação aos pacientes mais velhos, independente do “risco”. Em concordância com o estudo de VERED et al. (2010), maior taxa de recidiva nos pacientes jovens foi encontrada por KAMINAGAKURA et al. (2010). Diferente desses estudos, em nosso trabalho as

incidências de recidiva local e regional se mostraram semelhantes em ambos os grupos de pacientes, não sendo possível afirmar um maior risco de recidiva para pacientes jovens em relação aos de idade superior a 40 anos.

Alguns trabalhos foram publicados sobre CCE de boca em jovens realizados na população brasileira, como de HIROTA et al. (2008), que selecionaram 13 pacientes jovens com idade igual ou inferior a 40 anos e comparou com um segundo grupo com 108 pacientes mais velhos. No entanto, os autores realizaram somente análise descritiva das amostras e comparação das variáveis sócio-demográficas e clínico-patológicas nos dois grupos usando teste do qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher. A influência das variáveis na sobrevida, bem como a presença de recidiva não foi analisada pelos autores.

Também avaliando a população brasileira, RIBEIRO et al. (2009) avaliaram 46 pacientes com idade inferior a 45 anos, entre 1990 e 2005, com resultados semelhantes aos do nosso estudo. Predomínio em homens de cor branca com história de uso de tabaco e com tumores acometendo assoalho de boca ou língua e classificados nos estádios III ou IV na avaliação clínica inicial. Cabe ressaltar algumas diferenças metodológicas como o tempo de levantamento de RIBEIRO et al foi de 15 anos (n=46) e do presente de 3 anos (n=38) e a idade de corte em 45 anos e nosso estudo 40 anos.

No entanto, nenhum desses dois trabalhos citados realizou análise de sobrevida em suas amostras. KAMINAGAKURA et al. (2010) em estudo retrospectivo (1967 – 2004) de caso-controle selecionou dois grupos de pacientes com CCE de boca com idade igual ou inferior a 40 anos e o segundo grupo com idade superior a 50 anos, excluindo pacientes entre 41 e 50 anos, conforme TONER



& O'REGAN, 2009. Comparando alguns resultados de KAMINAGAKURA et al. (2010) com o presente estudo, ambos apresentaram sobrevida global semelhante entre os dois grupos de pacientes (adultos jovens x adultos). A sobrevida obtida em jovens foi de 47,7 meses e no segundo grupo de 40,0 meses e os resultados obtidos em nosso estudo foram 51,68 e 45,41 meses, respectivamente. Embora nos dois estudos a sobrevida global tenha sido maior em jovens em relação aos pacientes de idade mais avançada, essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

LLEWELLYN et al. (2004a), investigaram os fatores que levam ao atraso para o diagnóstico em um banco de dados de 53 pacientes com idade inferior a 45 anos diagnosticados com CCE de boca entre 1999 e 2001 em 14 Hospitais do sudeste da Inglaterra. Diferente de MCGURK et al. (2005) e GÓMEZ et al. (2009) que utilizaram a mediana da distribuição do tempo para determinar o tempo exato para o atraso de diagnóstico, uma vez que esse valor não sofre influência dos extremos de tempo encontrados na amostra, LLEWELLYN et al. (2004a) utilizaram o período de 3 semanas para marcar o tempo considerado razoável desde o início do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas até o agendamento de uma consulta com médico ou dentista. Esse tempo foi baseado em recomendações de saúde pública para que pacientes busquem ser avaliados por profissionais de saúde caso lesões ulceradas intra-orais não desapareçam em duas semanas. Os relatos dos pacientes sobre o tempo ocorrido até uma primeira consulta variou de menos de uma semana a 104 semanas, com média de 9,81 semanas e mediana de 5 semanas em toda a amostra. Trinta e três pacientes (62%) relataram um atraso de 21 dias entre a primeira percepção dos sinais ou sintomas até procurar aconselhamento profissional. Não houve diferença significativa entre o sexo masculino e feminino. Foi demonstrada relação inversa entre o nível de educação, a quantidade de cigarros

fumados por dia, e o risco de atraso do paciente. Assim, o risco de atraso foi maior nos pacientes com menores níveis de educação e aqueles que fumaram menor quantidade de tabaco.

O presente estudo avaliou somente pacientes atendidos no Instituto Nacional do Câncer que possui como protocolo a necessidade de diagnóstico prévio através de biópsia em Instituição de origem para recebimento do paciente no setor de Triagem do INCA. Após essa primeira avaliação no setor de triagem é solicitada revisão de lâmina da biópsia prévia ou até mesmo o paciente é submetido à nova biópsia para confirmação. Diante disso todos pacientes do estudo já possuíam diagnóstico prévio de carcinoma de boca ao realizaram exame clínico inicial o que significa um tempo maior desde o início dos sintomas, confirmação do diagnóstico na Instituição de origem, encaminhamento e atendimento no INCA. Essa trajetória pode justificar o maior percentual de pacientes nos estádios III e IV em comparação à pequena quantidade no estágio I.

O presente estudo está inserido em um conjunto de pesquisas em câncer de boca oriundos da parceria do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense com o Instituto Nacional de Câncer, que possui outros estudos em andamento, não somente com o grupo de pacientes jovens, mas como a incidência desse tumor em mulheres e a influência de metástase cervical como marcador prognóstico. Esse grupo de pesquisa tem como objetivo realizar o levantamento dos dados sócio-demográficos e clínico-patológicos de pacientes com CCE de boca em 10 anos no INCA. O presente estudo foi realizado em um período de 3 anos, o que teve como consequência um banco de dados de 38 pacientes jovens. Novos estudos em um período maior de tempo e consequentemente com

uma maior amostra de pacientes jovens serão importantes para a confirmação dos resultados aqui discutidos, definindo mais claramente o perfil dos pacientes jovens com CCE de boca, assim como o comportamento biológico desse tumor e influência na sobrevida desse grupo de pacientes.

---

## 7. CONCLUSÕES

- O perfil de pacientes com CCE de boca estudados mostrou predomínio em indivíduos do sexo masculino, brancos, com baixo nível de escolaridade e com alto índice de utilização de tabaco e bebidas alcoólicas;
- A manifestação do tumor revela maior frequência em língua e principalmente com estadiamento clínico avançado (III e IV), conforme dados da literatura;
- O tumor em pacientes adultos jovens mostra estadiamento patológico mais avançado (pIII/pIV), predominantemente em língua, em comparação aos de idade superior a 40 anos;
- Pacientes jovens com CCE de boca apresentam maior nível de escolaridade que pacientes, de idade mais avançada, semelhante a maioria das descrições da literatura;
- Tratamento associando radioterapia e quimioterapia é aplicado com mais frequência em pacientes jovens por apresentarem a doença em estádios avançados;

- Tabagismo, etilismo e a presença de linfonodos acometidos na avaliação clínica inicial são os fatores prognósticos independentes para pior sobrevida global em pacientes jovens com CCE de boca;
- A sobrevida global de pacientes com CCE de boca mostra-se semelhante em pacientes jovens quando comparada aos pacientes com idade mais avançada;
- O número reduzido de pacientes jovens nesse estudo indica a necessidade de novos estudos com período maior de avaliação para confirmação e melhor compreensão dos resultados obtidos.

---

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) ABNET, C. C. et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 17(11): 3062–3068, 2008.
- 2) ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no cancer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 48 (1): 113-131, 2002.
- 3) ALLAVENA, P. et al. Pathways connecting inflammation and cancer. **Curr Opin Genet Dev**, 18(1): 3-10, 2008.
- 4) AMSTERDAM, J. T. & STRAWITZ, J. G. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults. **J Surg Oncol**. 19(2): 65-68, 1982.
- 5) ANDISHEH-TADBIR, A. et al. Sociodemographic and etiological differences of head and neck squamous cell carcinoma in young and old patients in southern Iran. **J Craniofac Surg**, 21(1):126-128, 2010.

- 6) APPLEBAUM, K. M. et al. Lack of association of alcohol and tobacco with hpv16-associated head and neck cancer. **J Natl Cancer Inst**, 99(3): 1801-1810, 2007.
- 7) ATULA, S. et al. Cancer of the Tongue in Patients Younger Than 40 Years: A Distinct Entity?. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**,122(12):1313-1319, 1996.
- 8) BARNES, L. et al. **World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours**. Lyon: IARC Press, 2005. 168p.
- 9) BOEING, H et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. **Cancer Causes Control**, 17 (7):957–969, 2006.
- 10) BURZYNSKI N. J. et al. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in patients 40 years of age and younger. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 74(3):404-408, 1992.
- 11) BYERS, R. M. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. **Am J Surg**, 130(4): 475-478, 1975.
- 12) CARNIOL & FRIED. Head and neck carcinoma in patients under 40 years of age. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, 91(2 Pt 1):152-155, 1982.

- 13) CHIANG, W. F. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients. **Chin J Oral Maxillofac Surg**. 16: 8-16, 2005.
- 14) DAHER, G. C. A.; PEREIRA, G. A.; OLIVEIRA, A. C. A. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. **Bras Epidemiol**, 11(4): 584-586, 2008.
- 15) DAHLSTROM K. R. et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smoker-never drinkers: a descriptive epidemiologic study. **Head Neck**, 30(1):75-84, 2008.
- 16) FALAKI, F. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: a retrospective study and review of literatures. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Aug15, 2010.
- 17) FRIEDLANDER, P. L. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. **Head Neck** 20(5):363–368, 1998.
- 18) GIROD, A. et al. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: is there something new?. **J Oral Maxillofac Surg**, 67(9):1914-1920, 2009.
- 19) GÓMEZ, I. et al. Is diagnostic delay related to advanced stage oral cancer? A meta-analysis. **Eur J Oral Sci**, 117: 541–546, 2009.



- 20) GRAVELLO, W. et al. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. **Oral Oncol**, 43(9):894-897, 2007.
- 21) HASHIBE, M. et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. **J Natl Cancer Inst**, 99(10):777-89, 2007.
- 22) HART, A. K. E. et al. Oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: A report on 13 cases and review of the literature. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 120(6):828-833, 1999.
- 23) HIROTA, S. K. et al. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. **Med Oral Patol Cir Bucal**, 13(4): E227-31, 2008.
- 24) HOLMES, J. D. et al. Characteristics of head and neck cancer patients referred to an oral and maxillofacial surgeon in the United States for management. **J Oral Maxillofac Surg**, 68:555-561, 2010.
- 25) HONORATO, J. et al. Análise de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no INCA no ano de 1999. **Rev Bras Epidemiol**, 12(1): 69-81, 2009.

- 26) HOOPER, S. J. et al. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: A systematic review of the literature. **Head Neck** 31(9):1228–1239, 2009.
- 27) IARC. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. Vol. 44. Alcohol drinking. Lyon, 1988.
- 28) IARC. **IARC Cancer: Causes, occurrence and control** . Lyon, 1990.
- 29) IARC. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. Vol. 83. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, 2004.
- 30) IBGE. **Pesquisa nacional por amostra de domicílios**. Tabagismo 2008. Rio de Janeiro, 2009.
- 31) INCA. **Estimativa 2010 - Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2009.  
Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/> Acesso em: 02 jun. 2010.
- 32) KAMINAGAKURA, E. et al. Case control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head Neck**, 32(11): 1460-1466, 2010.
- 33) KEY, T. J. et al. Diet, nutrition and prevention of cancer. **Public Health Nutrition**, 7(1A): 187-200, 2004.

- 34) KUPER, H. et al. Infections as a major preventable cause of human cancer. **J Intern Med**, 148(3): 171-183, 2000.
- 35) KURIAKOSE, M. et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. **Eur J Cancer B Oral Oncol**. 28B(2): 113-120, 1992.
- 36) LEE, C. C. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients: a matched-pair analysis. **Acta Otolaryngol**, 127(11): 1214-1217, 2007.
- 37) LLEWELLYN, C. D. et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. **Oral Oncol**, 37(5):401-18, 2001.
- 38) LLEWELLYN, C. D. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. **Oral Oncol**, 39(2):106-114, 2003.
- 39) LLEWELLYN, C. D. et al. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. **Oral Oncol**, 40(3):304-313, 2004a.
- 40) LLEWELLYN, C. D. et al. Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 97(6):707-713, 2004b.

- 41) LLEWELLYN, C. D. et al. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. **J Oral Pathol Med**, 33(9):525-532, 2004c.
- 42) LIPKIN A. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx in young adults. **Laryngoscope**, 95: 790-793, 1985.
- 43) MACKENZIE, J. et al. Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology?. **Oral Oncol**, 36(4):387-389, 2000.
- 44) MANUEL, S. et al. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. **Int J Oral Maxillofac Surg**; 32(2): 167–173, 2003.
- 45) MARRON, M. et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. **Int J Epidemiol**, 39(1): 182-196, 2010.
- 46) MASHBERG, A. & SAMIT, A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. **CA Cancer J Clin**, 45: 328-351, 1995.
- 47) MCGREGOR G. I. et al. Squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age. **Am J Surg**, 146(1): 88-92, 1983.

- 48) MCGREGOR & RENNIE. Intra-oral squamous cell carcinoma in patients under 40 years of age. A report of 13 cases and review of the literature. **Br J Plast Surg**, 40(3):270-273, 1987.
- 49) MCGURK, M. et al. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. **Br J Oral Maxillofac Surg**, 43(4): 281-284, 2005.
- 50) MEURMAN, J. H., et al. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. **Oral Oncol**, (2010), doi:10.1016/j.oraloncology.2010.03.003.
- 51) MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional**. volume 3. Rio de Janeiro, INCA, 2003. 208p.
- 52) MINISTÉRIO DA SAÚDE. **TNM: Classificação Internacional dos Tumores Malignos**. 6ª Edição. Rio de Janeiro, 2004. 254p.
- 53) MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estatuto da Criança e do Adolescente** – 3. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 96 p. – (Série E. Legislação de Saúde).
- 54) MYERS, J. N., et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, 122(1): 44-51, 2000.

- 55) MONTORO, J. R. M. C. et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Rev Bras Otorrinolaringol**, 74(6): 861-866, 2008.
- 56) MORRIS, L. G. T. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group. A matched-pair analysis of survival. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 136(7): 697-701, 2010.
- 57) NEWMAN, A. N. et al. Carcinoma of the tongue in persons younger than 30 years of age. **Arch Otolaryngol**, 109(5):302-304, 1983
- 58) OLIVEIRA, L. R.; SILVA A.R.; ZUCOLOTO S. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **J Bras Patol Med Lab**, 42(5): 385-392, 2006.
- 59) OLIVEIRA, C. E. et al. Características sociodemográficas da mortalidade por câncer de boca em Bauru, SP, no período de 1991 a 2001. **Rev Bras Epidemiol**, 11(2): 185-195, 2008.
- 60) OMS. **Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) 3ª** Edição. São Paulo, 2000.
- 61) PANIZZA, B. Prognostic factors and the treatment of the negative neck in oral carcinoma. **ANZ J Surg**, 79(1-2):7-8, 2009.

- 62) PARK, J. O. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**, 3(3): 161-165, 2010.
- 63) PATEL, R. S. et al. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. **ANZ J Surg**, 79(1-2):19-22, 2009.
- 64) PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncol**, 45(4):340-350, 2009.
- 65) POPOVTZER, A. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. **Laryngoscope**, 114: 915–917, 2004.
- 66) POPKIN, B. M. Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. **Nat Rev Cancer**, 7(1):61–7. 2007.
- 67) RIBEIRO, A. C. P. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people. A descriptive study in Brazilians. **Br J Oral Maxillofac Surg**, 47(2) 95-98, 2009.
- 68) RICHARDSON, M. S. et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the lip and oral cavity. **College of American Pathologists**. Janeiro de 2010.
- 69) ROGERS, S. N. et al. Survival following primary surgery for oral cancer. **Oral Oncol**, 45(2):201-211, 2009.

- 70) SARKARIA J. N. & HARARI P. M. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. **Head Neck**. 16(2): 107-111, 1994.
- 71) SASAKI, T. et al. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. **J Oral Pathol Med**, 34(3): 129–133, 2005.
- 72) SCULLY, C.; BAGAN, J. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncol**, 45(4):301-308, 2009.
- 73) SHAW, R. J. et al. Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. **Br J Oral Maxillofac Surg**, 47(5) 356-359, 2009.
- 74) SIEGELMANN-DANIELI N. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. **J Clin Oncol**, 16(2):745-753, 1998.
- 75) SON & KAPP. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. **Cancer**. 55(2):441-444, 1985.
- 76) SOUDRY, E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clin Otolaryngol**. 35(4): 307-312, 2010.



- 77) TEIXEIRA, M. T. B. et al. Técnicas de análise de sobrevida. **Cad Saúde Pública**, 18(3): 579-594, 2002.
- 78) TONER, M. & O'REGAN E. M. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Young: A Spectrum or a Distinct Group? Part 1. **Head Neck Pathol**, 3(3): 246-248, 2009.
- 79) TSUKUDA M. et al. Head and neck carcinomas in patients under the age of forty years. **Jpn J Cancer Res**, 84(7):748-752, 1993
- 80) VARGAS H. et al. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. **Laryngoscope**, 110:1623-1626, 2000.
- 81) VENESS, M. J. Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment. **ANZ J Surg**, 73(11): 899-904, 2003.
- 82) VERED, M. et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. **J Cancer Res Clin Oncol**, 136(7): 1039-1048, 2010.
- 83) WARNAKULASURIYA, S. et al. Oral cancer survival in young people in South East England. **Oral Oncol**, 43(10): 982-986, 2007.

- 84) WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncol**, 45(4): 309-316, 2009.
- 85) WESTRA, W. H. The changing face of head and neck cancer in the 21st century: the impact of HPV on the epidemiology and pathology of oral cancer. **Head and Neck Pathol**. 3:78–81. 2009.
- 86) WOOLGAR, J. A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncol**, 42(3): 229-239, 2006.
- 87) WOOLGAR & TRIANTAFYLLOU. Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. **Oral Oncol**, 45(4-5): 361-385, 2009.
- 88) ZHANG, B. Aesthetic and functional radical surgery in young patients with stage one or two tongue cancer: A preliminary report. **J Craniomaxillofac Surg**. Apr 21, 2010.

---

## 9. ANEXO

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE BOCA**
**FICHA DE REGISTRO**

 N° do Prontuário            

Responsável por preencher:

Nome do Paciente:

Profissão:

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

 Sexo Masc  Fem  Raça:

Data de Entrada:

Naturalidade:

Data de Nascimento:

Residência (cidade e estado):

Data da Biópsia:

Escolaridade

Antecedentes:

 Analfabeto  Básico  Médio  Superior  Completo  Incompleto 

Tabagismo

 Sim  Não 

 Ex 

Tipo/Dose:

Etilismo

 Sim  Não 

 Ex 

Tipo/Dose:

**INFORMAÇÃO SOBRE A DOENÇA, TRATAMENTO**

 Outros Tumores Sim  Não  Qual:

cTNM

Outras Informações:

cEstádio

Descrição da Lesão:

cTNM prévio tto:

cEstádio - tto:

Localização	LÍNGUA <input type="checkbox"/>	ASSOALHO <input type="checkbox"/>	PALATO DURO <input type="checkbox"/>	REGIÃO RETRO <input type="checkbox"/>	GENG INF <input type="checkbox"/>	GENG SUP <input type="checkbox"/>
	LÁBIO INF <input type="checkbox"/>	LÁBIO SUP <input type="checkbox"/>	PALATO MOLE <input type="checkbox"/>	OUTROS <input type="checkbox"/> Qual:		M. JUGAL <input type="checkbox"/>

Tratamento Inicial

Tratamento Adjuvante

Data do tratamento inicial:

 Cirurgia 

Quimioterapia

 n° de ciclos: 

Radioterapia

 Dose e fração: 

Radioterapia

 Dose e fração: 

 Suporte (CSTO) 

Quimioterapia

 n° de ciclos: 

Data final do tratamento:

**INFORMAÇÕES SOBRE A CIRURGIA**

 Esvaziamento Cervical Sim  Não 

pTNM:

Margens Livres

 Sim 

 Após ampliação 

 Não 

pEstádio:

**ACOMPANHAMENTO**

Recidiva

 Local 

Localização:

Data recidiva:

 Regional 

Detecção da Recidiva

 Clínica 

 RX 

 Histo 

 Cito 

Outra/Qual

 Distância 

Tipo de tratamento da recidiva:

Data CSTO:

Data SED:

Data Última Consulta:

Data Óbito:

Causa Óbito:

STP

 sim 

 não 

Local STP:

Data STP:

**HISTOPATOLOGIA**

N° Biópsia:

OMS biópsia

*In situ* 

 Bem 

 Mod 

 Pouco 

N° Cirurgia:

OMS cirurgia

*In situ* 

 Bem 

 Mod 

 Pouco