

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
ANA CARLA DE MOURA GOULART ASSIS**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
BUCAL DIAGNOSTICADO EM UM CENTRO DE PESQUISA**

**UBERABA, MG
2018**

ANA CARLA DE MOURA GOULART ASSIS

**ESTUDO RETROSPECTIVO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
BUCAL DIAGNOSTICADO EM UM CENTRO DE PESQUISA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade de Uberaba como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Servato

UBERABA, MG
2018

ANA CARLA DE MOURA GOULART ASSIS

**ESTUDO RETROSPECTIVO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
BUCAL DIAGNOSTICADO EM UM CENTRO DE PESQUISA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade de Uberaba como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo Servato

07 de Julho de 2018

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Paulo Servato
Universidade de Uberaba

Prof. Dra. Denise Bertulucci Rocha Rodrigues
Universidade de Uberaba

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir concluir mais uma etapa importante da vida.

Agradeço também ao meu orientador, João Paulo, por toda atenção, cuidado e ajuda durante esse ano dedicado ao TCC.

E por último, agradeço aos meus pais, irmãos e namorado, pelo carinho, apoio, força e torcida para que tudo desse certo.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas bucal (CCEB) é uma neoplasia maligna que é considerada a 6^o mais incidente no mundo. No sudeste brasileiro, a boca representa a 4^o localização de maior incidência de câncer em homens e a 10^o em mulheres. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil dos pacientes (gênero, cor, idade), fatores de risco (tabagismo e alcoolismo), tamanho da lesão, tempo de evolução, estadiamento clínico (sistema TNM) e o tratamento indicado. A análise foi feita no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2013. Dos 90 casos diagnosticados, 68/90, 75,6% eram homens e 48/90, 53,3% eram não-brancos. Os pacientes se encontravam entre a 5^o e a 8^o década de vida. Em cerca de 76/90, 84,4% dos casos foi relatado tabagismo, e 67/90, 74,4% alcoolismo. A língua foi a região mais frequentemente acometida (37/90, 41,1%), seguido pelo assoalho da boca (23/90, 25,6%). Clinicamente, o tamanho da lesão primária foi, em média, 3,5±2,4cm e seu tempo de evolução foi de 9,3±12,5 meses. Em 59/90, 65,6% dos casos foi relado dor. Quanto ao grau de diferenciação histológico, 29/55, 52,7% dos casos eram moderadamente/pouco diferenciados. Dois terços dos casos (64/90, 72,7%) estavam em estágios avançados (III/IV). Em conclusão, os resultados acima apresentados estão de acordo com a literatura e reforçam as características clínico-patológicas do CCEB na população brasileira.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosa bucal, perfil do paciente, epidemiologia, tratamento.

ABSTRACT

The oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a malignant neoplasm, which is considered the sixth most incident around the world. In the Brazilian southeast, the mouth represents the fourth biggest location of cancer in men and tenth in women. The main objective of the present study was to analyse the profile of patients (gender, race, age), risk factors (smoking habits and alcoholism), size of lesion, evolution time, clinical staging (TNM system) and recommended treatment. The analysis was carried out in the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, in the period of January 2006 to February 2013. From 90 diagnosed cases, 68/90, 75.6% were men and 48/90, 53.3% were non-white. The patients were in between the fifth and eighth decade of life. Around 76/90, 84.4% of the cases were related to smoking habits, and 67/90, 74.4% to alcoholism. The tongue was the region with the biggest incidence (37/90, 41.1%), followed by the mouth floor (23/90, 25.6%). Clinically, the size of the primary lesion was, on average, 3.5 ± 2.4 cm and the evolution time of 9.3 ± 12.5 months. In 59/90, 65.5% of the cases, pain was reported. Regarding the degree of histological differentiation, 29/55, 52.7% of the cases were moderately/low differentiated. 64/90 of the cases, 72.7% were in advanced differentiation stages (III/IV). In conclusion, the results go in accordance with the literature and reinforce the clinical/pathological characteristics of the oral squamous cell carcinoma in the Brazilian population.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma, patient profile, epidemiology, treatment.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB | 18 |
| Figura 2: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB estratificado em relação à evolução | 18 |
| Figura 3: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB estratificado em relação ao estágio clínico | 19 |
| Figura 4: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB estratificado em relação a metástase | 19 |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados clínicopatológicos e de tratamento da amostra do CCEB

16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BD: Bem diferenciado;

CCEB: Carcinoma de células escamosas bucal;

MD: Moderadamente diferenciado;

MDD: Morreu da doença;

PD: Pouco diferenciado;

Q: Quimioterapia;

RT: Radioterapia;

SED: Sem evidência da doença;

TC: Tratamento cirúrgico;

TNM: Tamanho do tumor; Acometimento dos linfonodos locais; Presença de metástase à distância

VCD: Vivo com doença;

SUMÁRIO

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 12 |
| 3 OBJETIVO | 13 |
| 3.1 Objetivo Geral | 13 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 13 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 14 |
| 5 RESULTADOS | 16 |
| 6 DISCUSSÃO | 20 |
| 7 CONCLUSÃO | 23 |
| REFERÊNCIAS | 24 |
| ANEXOS | 26 |

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas bucal (CCEB), também designado como carcinoma epidermóide, escamocelular e espinocelular, é uma neoplasia maligna que se origina no epitélio de revestimento da cavidade bucal, e possui uma propensão precoce e extensiva para metástases regionais (INCA, 2016; SLOAN et al., 2017).

Representa a neoplasia maligna mais incidente na cavidade bucal, ocupando a 6ª posição de entre todos os cânceres (DRUMOND, ARMOND, 2015). No Brasil, foi estimado no ano de 2016, cerca de 11 mil novos casos de CCEB em homens, e aproximadamente 4 mil em mulheres. Nota-se que é mais comum em homens do que em mulheres, apresentando uma taxa M:F de 2,75:1 (INCA, 2016). Sua prevalência é maior na raça branca, e é comumente diagnosticado entre a quinta e oitava década de vida, geralmente associadas a fatores de riscos (JARDIM et al., 2010). Os locais mais acometidos são a língua, o lábio inferior, e o assoalho da boca (SOUSA, et al., 2008).

A lesão inicial pode se apresentar como uma alteração leucoplásica ou eritroleucoplásica. Com o passar do tempo, ocorre crescimento endo ou exofítico, de base endurecida e formações áreas necróticas. De acordo com as características histopatológicas, os tumores bem diferenciados mostram ninhos, colunas e cordões de células oriundas do epitélio pavimentoso, há o pleomorfismo celular e nuclear, a hipercromatização do núcleo, mitoses atípicas, formação de pérolas de queratina e invasão sub-epitelial (DANIEL et al., 2006). Nos tumores pouco diferenciados, há o predomínio de células imaturas, sendo difícil reconhecer seu tecido de origem. Apresentam mínima queratinização e um grau de atipia celular muito elevado. Esses tumores crescem mais rápidos e tendem a metastatizar precocemente. Os tumores moderadamente diferenciados são um padrão intermediário entre o pouco e o bem diferenciado (NEVILLE, et al., 2009).

Não se sabe ao certo a etiologia do câncer, porém vários fatores determinantes têm sido detectados e investigados. O câncer de boca é uma doença multifatorial, e quando associados a fatores de risco, aumenta-se a chance seu de desenvolvimento (OLIVEIRA, SILVA, ZUCOLO, 2006). Os principais fatores de risco são o etilismo, o tabagismo, as infecções pelo HPV (16 e 18), e a exposição à radiação ultravioleta solar. O etilismo e o tabagismo possuem efeito sinérgico, aumentando a chance de desenvolver câncer de cavidade

oral em cerca de 70% a mais que o uso individual destes fatores (INCA, 2016). Além disso, ainda estão presentes fatores dietéticos, componentes genéticos e má higienização bucal (DRUMOND, ARMOND, 2015).

Existe um grande número de CCEB que em estágio inicial, demonstram um comportamento biológico agressivo, com metástase regional precoce e morte. Em contrapartida, tumores em estágios mais avançados podem metastatizar lentamente, e assim pacientes obtêm longos períodos livres da doença (MONTORO et al., 2008). Devido à incerteza de evolução, fatores que pudessem influenciar o prognóstico começaram a ser buscados. Fatores relacionados ao paciente, ao tumor e ao tratamento já foram relacionados a diferentes sobrevidas. Fatores ligados ao paciente como idade, sexo, raça, condições sócioeconômicas e hábitos são importantes. O sítio, o estágio, a espessura do tumor, a histopatologia e a expressão de certos marcadores moleculares, são fatores decisivos para a sobrevida relacionados ao tumor. Por fim, os tipos de tratamento empregado também podem influenciar nessas taxas (MONTORO et al., 2008).

Dessa forma, foi desenvolvido o sistema TNM para classificação de tumores malignos, o qual tem sido amplamente utilizado para fornecer o estadiamento das neoplasias e assim indicar o prognóstico do paciente (ALVES et al., 2011). Esse protocolo de estadiamento depende de três características: T (Tamanho do tumor), N (acometimento dos linfonodos locais) e M (Presença de metástase a distância) (LIMA et al., 2014). A escolha de tratamento (cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia) está relacionada ao grau de diferenciação histopatológico do tumor e ao estadiamento clínico (DANIEL et al., 2006).

Estudos feitos sobre a porcentagem de sobrevida de pacientes com CCEB mostrou uma taxa de sobrevivência global de 30% em cinco anos (mediana de 32 meses). Essa baixa sobrevida reforça a importância de incrementar ações de saúde voltadas a esses pacientes oncológicos e consequentemente alcançar melhores resultados no cuidado prestado e, assim, melhorar os níveis dos indicadores da taxa de sobrevivência (BONFANTE et al., 2014).

O objetivo deste trabalho foi descrever características epidemiológicas dos casos de CCEB diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, situado na cidade de Uberlândia – MG, e descrever seus fatores preditivos contribuindo assim para o estabelecimento de políticas públicas de prevenção, diagnósticos precoces e tratamento do câncer bucal.

2 JUSTIFICATIVA

É de grande relevância a realização desse trabalho, pois com a análise das características epidemiológicas, será possível correlacionar fatores como sexo, idade, raça, fatores de risco, localização e tamanho do tumor, entres outros, com a incidência do CCEB, e assim incrementar ações de saúde voltada para pacientes oncológicos, e orientar a população para que reduza o surgimento de novos casos, melhorando o prognóstico da doença favorecendo o tratamento, a sobrevida e a reabilitação.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Analisar, descrever e correlacionar as características epidemiológicas dos casos de CCEB diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2013.

3.2. Objetivos Específicos

Descrever as características epidemiológicas dos carcinomas de células escamosas bucal diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2013.

Correlacionar os fatores clínicos patológicos desses casos com os dados de sobrevida encontrados, a fim de se detectar fatores prognósticos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizadas 90 amostras teciduais fixadas em formalina (solução de formol a 10%), coletadas respectivamente (CID: C00 a C06 e C09 e C10) a partir dos arquivos do Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia e Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), no período de janeiro de 2006 a fevereiro de 2013.

O presente trabalho foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (CAAE: 00593312.1.0000.5152). Os pacientes que participaram do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os casos selecionados tiveram suas lâminas recuperadas para confirmação do diagnóstico de CCEB de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (GALE, et al., 2005; EL NAGGAR et al., 2005).

Todos os dados dos pacientes foram coletados através de um questionário semiestruturado, nele contendo informações sociodemográficas e clinicopatológicas. As informações relativas às características sociodemográficas dos pacientes foram: idade, sexo, cor, comportamento relacionado à doença/ fatores de risco. Características clinicopatológicas como: sintomatologia (presente ou ausente), tempo de evolução, localização (considerada como o epicentro da lesão), tamanho (≤ 4 cm e >4 cm) e gradação histológica foram obtidas. Para a gradação histológica dos tumores, foram empregados os critérios estabelecidos pela OMS (JOHNSON et al., 2005; SLOOTWEG, EVESON, 2005): 1- bem diferenciado, 2- moderadamente diferenciado e 3- pobremente diferenciado.

Além disso, foram levantados de forma detalhada os seguintes dados: estadiamento (lesão inicial ou avançada), tratamento (tratamento cirúrgico; radioterapia; tratamento cirúrgico associado à radioterapia; e tratamento cirúrgico associado à radioterapia e a quimioterapia), presença de metástase locorregional, recidiva e condição clínica (vivo sem doença, vivo com doença e óbito).

Para o estadiamento dos pacientes com CCEB, utilizou-se o sistema estabelecido pela International Union Against Cancer (UICC)/American Committee on Cancer (AJCC) (SOBIN et al., 2009). A presença de metástase locorregional foi inicialmente estabelecida por exames de imagem (Tomografia Computadorizada) e depois confirmada por exame

histopatológico dos linfonodos coletados durante o esvaziamento cervical do paciente no transcurso da cirurgia. Todos os casos incluídos no estudo tiveram dados de acompanhamento mínimo de 12 meses.

Os dados clínico-patológicos foram analisados por estatística descritiva. As curvas de sobrevida cumulativa de Kaplan-Meier foram criadas para análise de sobrevivência e as curvas foram comparadas pelo teste log-rank (GraphPad Prism (versão 5.00, Graph-Pad Software) , La Jolla, CA, EUA). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo em todos os testes.

5 RESULTADOS

Foram analisados 90 casos de carcinoma de células escamosas bucal entre (janeiro de 2006 a fevereiro de 2013) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Das 90 pessoas que foram coletados os dados clínicos – patológicos, 68/90, 75,6% eram homens e 22/90, 24,4% mulheres (3,3: 1). Em relação à cor da pele, 48/90, 53,3% das pessoas eram não-brancas, e 42/90, 46,7% eram brancos (1,14: 1). A idade dos pacientes variou entre 34 a 99 anos, com idade média de $66,5 \pm 19$ anos. 76/90, 84,4% dos indivíduos relatou o uso do tabaco, e 67/90, 74,4% o consumo de álcool.

A língua foi o lugar mais frequentemente acometido (37/90, 41,1%), seguido pelo assoalho da boca (23/90, 25,6%). O tamanho da lesão na época do diagnóstico foi em média, $3,5 \pm 2,4$ cm e mediana 3,75 cm, e seu tempo de evolução de $9,3 \pm 12,5$ meses, num intervalo de 1-97 meses. Em 59/90, 65,6% dos casos, os pacientes relataram a presença de sinais e sintomas. Mais de dois terços dos pacientes (64/90, 72,7%) foram diagnosticados em estágio avançado. Quanto ao grau histológico, 26/55, 47,3% dos casos eram bem diferenciados, e 29/55, 52,7% eram moderadamente e pouco diferenciados.

Em relação ao tratamento, a maioria dos pacientes (33/90, 35,2%) fez a associação do tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia. Em 70/90, 71,4% dos casos, não houve recorrência no local, e em 46/90, 51,1% dos casos houve metástase. O acompanhamento dos pacientes foi feito entre 1 a 156 meses, com uma média de $24,3 \pm 23,7$ meses. Dos 90 pacientes, depois de tratados, 30/90, 33,4% não tiveram mais evidências da doença, sendo que 36/90, 40% morreram por causa da doença, e 24/90, 26,6% vivem ainda com a doença (Tabela 1).

Tabela 1: Dados clínico-patológicos e de tratamento da amostra do CCEB

| Número de casos | 90 |
|------------------------|---|
| Idade | Média: 66.5 ± 19 anos Faixa: 34 a 99 anos |
| Sexo | Masculino: 68/90 (75.6%) Feminino: 22/90 (24.4%) Proporção: M:F : 1:0.3 |
| Cor da pele | Branco: 42/90 (46.7%) Não- branco: 48/90 (53.3%) Relação: B:NB: 1:1.14 |
| Tabagismo | Sim: 76/90 (84,4%) |

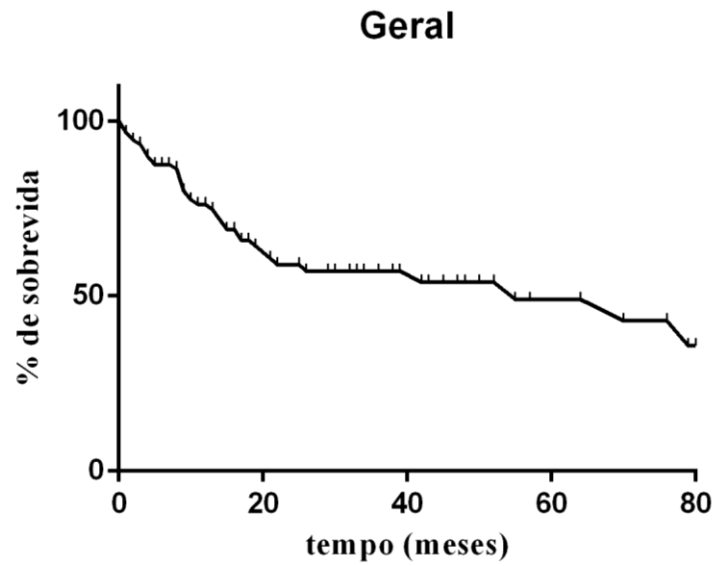
| | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| | Não: 14/90 (15,5%) |
| Alcoolismo | Sim: 67/90 (74,4%) |
| | Não: 23/90 (25,5%) |
| Tamanho | Médio: 3.5 ±2.4 cm |
| | Mediana: 3.75 cm |
| | Faixa: 1-9 cm |
| Epicentro | Língua: 37/90 (41.1%) |
| | Assoalho da boca: 23/90 (25.6%) |
| | Outros: 30/90 (33.3%) |
| Tempo de evolução | Médio: 9.3 ±12.5 meses |
| | Intervalo: 1-97 meses |
| Sinais e sintomas | Presentes: 59/90 (65.6%) |
| | Ausentes: 31/90 (34.4%) |
| Grau histológico | BD: 26/55 (47.3%) |
| | MD/PD: 29/55 (52.7%) |
| Estadiamento | Inicial (I/II): 26/90 (29,5%) |
| | Avançado (III/IV): 64/90 (72,7%) |
| Modalidade de Tratamento | TC: 14/90 (15.9%) |
| | RT: 10/90 (11.4%) |
| | TC+RT: 11/90 (12.5%) |
| | RT+Q: 22/90 (25.0%) |
| | TC+RT+Q: 33/90 (35.2%) |
| Local recorrente | Presente: 20/90 (28.6%) |
| | Ausente: 70/90 (71.4%) |
| Região de metástase | Presente: 46/90 (51.1%) |
| | Ausente: 44/90 (48.9%) |
| Acompanhamento | Média: 24.3 ±23.7 meses |
| | Faixa: 1-156 meses |
| Condição Clínica | SED: 30/90 (33.4%) |
| | VCD: 24/90 (26.6%) |
| | MDD: 36/90 (40.0%) |

Fonte: Dados de pesquisa

***BD:** bem diferenciado; **MD:** moderadamente diferenciado; **MDD:** morreu da doença; **PD:** pouco diferenciado; **Q:** quimioterapia; **RT:** radioterapia; **SED:** sem evidência da doença; **TC:** tratamento cirúrgico; **VCD:** vivo com doença.

O tempo médio de sobrevida foi de 57,4 meses, e as taxas de sobrevida globais em 5 e 10 anos foram de 47,6% e 35,5%, respectivamente (Fig. 1).

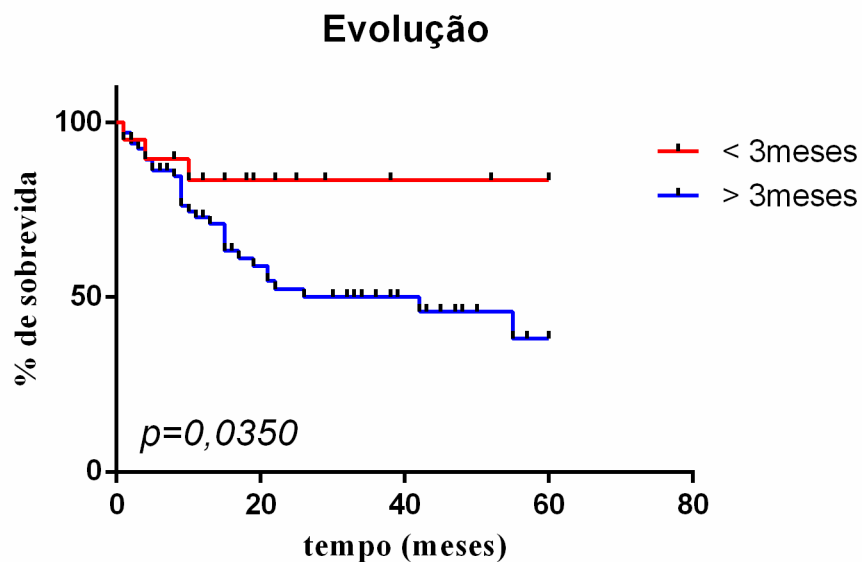
Figura 1: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB



Fonte: os autores, 2018

A análise de sobrevivência univariada (teste de log-rank) mostrou associação estatisticamente significativa para tempo de evolução (Fig. 2), estadiamento (Fig. 3), e presença de metástases (Fig. 4).

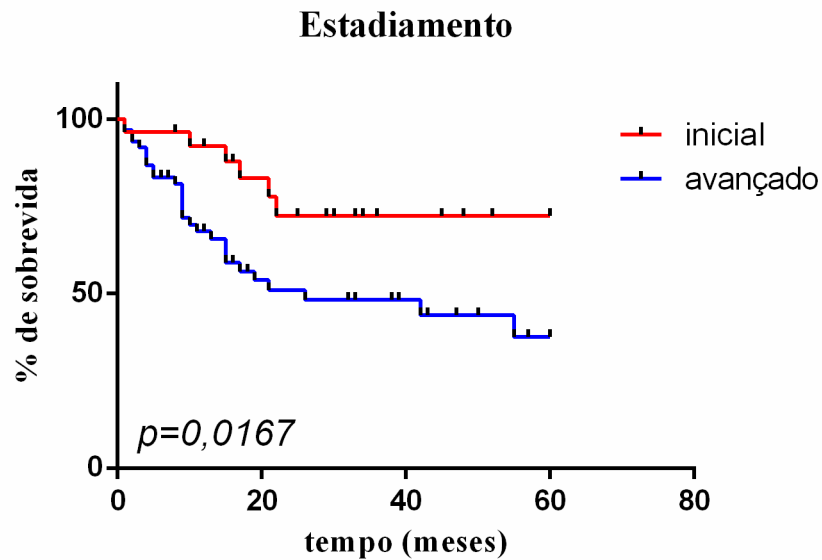
Figura 2: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB estratificado em relação a evolução



Fonte: os autores, 2018

A Figura 2, mostrou que pacientes que procuraram ajuda médica-odontológica até 3 meses depois do primeiro sinal e sintoma, tiveram uma porcentagem de sobrevida significativamente maior, do que pacientes que demoraram mais que três meses.

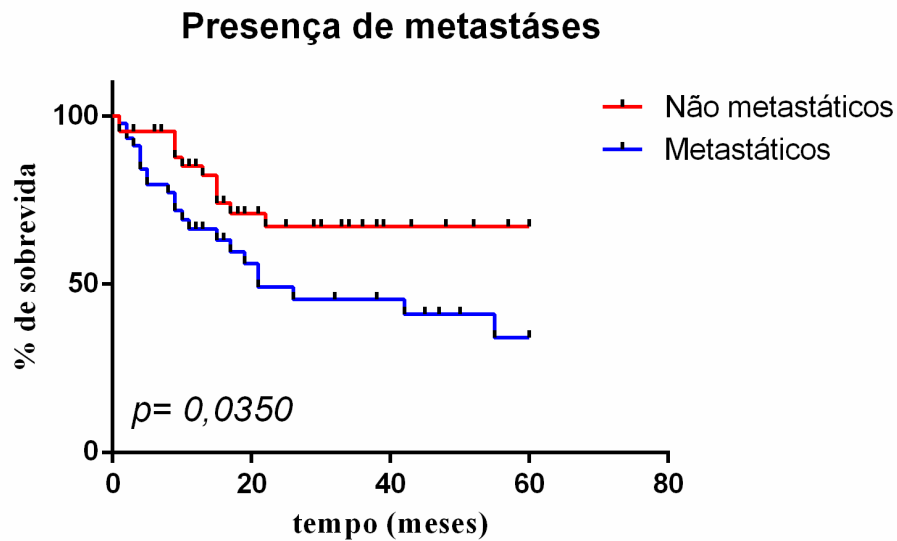
Figura 3: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB estratificado em relação ao estágio clínico



Fonte: os autores, 2018

Em relação ao estadiamento clínico, a porcentagem de sobrevida de pacientes que apresentaram lesões em fases iniciais, também são significativamente maiores do que as diagnosticadas em fases mais avançadas.

Figura 4: Curva geral de sobrevida de Kaplan-Meier para pacientes com CCEB estratificado em relação a metástase



Fonte: os autores, 2018

A Figura 4 evidenciou que pacientes que não sofreram metástase tiveram uma taxa de sobrevida maior do que os que sofreram metástase.

Nenhuma das outras variáveis clinicopatológicas foram estatisticamente positivas e por isso não conseguiram polarizar os pacientes em dois grupos com sobrevidas diferentes.

6 DISCUSSÃO

Para o ano de 2016, foi estimado 15.472 novos casos de câncer bucal no Brasil. O CCEB é o 4º câncer mais incidente em homens e o 10º em mulheres na região sudeste brasileira (INCA, 2016). Neste estudo, observou-se que os homens são mais acometidos pelo câncer bucal que as mulheres, em uma razão média de (3,3: 1). A lesão foi predominantemente encontrada em pacientes não-brancos, entre a 5ª e a 8ª décadas de vida. Constatou-se um predomínio das lesões na língua, seguido pelo assoalho da boca e com sintomatologia presente no momento da avaliação clínica.

Os resultados obtidos acompanham outros estudos, que mostram que a maioria dos casos de câncer bucal é diagnosticada em indivíduos com mais de 50 anos (ALVES et al., 2011; BONFANTE et al., 2014; JARDIM et al., 2010). Os homens são mais acometidos pelo CCEB que as mulheres (BRENER et al., 2007; DRUMOND, ARMOND, 2015; OLIVEIRA, SILVA, ZUCOLO, 2006). Isso se dá pela razão de que os homens geralmente são mais expostos aos fatores de risco, como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool (BRENER et al., 2007; SOUSA, et al., 2008). Porém, há relatos que com a mudança de comportamento feminino, as mulheres passaram a se expor mais a associação álcool-tabaco, e por isso, houve um aumento do CCEB em mulheres, diminuído assim, a razão homem: mulher (BRENER et al., 2007; SOUSA et al., 2008).

Neste e em outros trabalhos notou-se predomínio de pacientes não-brancos (BRENER et al., 2007). Porém, outros autores (SOUSA et al., 2008), apresentaram resultados diferentes. Não há muitas evidências que afirmam que a cor/raça seja um fator determinante, pois de acordo com a literatura, a definição da cor/raça varia conforme a metodologia aplicada e a região onde a pesquisa foi realizada (BRENER et al., 2007; SOUSA et al., 2008).

Diversos estudos comprovam que a maioria dos casos de CCEB pode ser atribuída a fatores de risco como o consumo de tabaco e/ou álcool, e a exposição ao sol (BRENER et al., 2007; SOUSA et al., 2008; DRUMOND, ARMOND, 2015). De acordo com Alves et al (2011), o tabaco além de ser um fator de risco para o desenvolvimento da lesão, também é um agente potencializador, fazendo com que o tumor seja mais agressivo, gerando um pior prognóstico para o paciente. Na análise realizada, 76/90, 84,4% dos pacientes faziam o uso de tabaco, e 67/90, 74,4% ingeriam álcool.

Em concordância com a literatura (ALVES et al., 2011; BRENER et al., 2007; DRUMOND, ARMOND, 2015), foi constatado que a localização de maior prevalência nos indivíduos analisados, foram a borda da língua com 37/90, 41,1%, seguido pelo assoalho da boca 23/90, 25,6%. Tumores localizados em língua e assoalho possuem maior risco de envolvimento linfonodal. Provavelmente está relacionado com a proximidade do local de ocorrência do tumor e a localização das cadeias linfáticas submentuais e submandibulares, diferentemente de tumores de outras localidades (ALVES et al., 2011).

Os pacientes examinados apresentaram lesões que variaram de um a nove cm. Lesões diagnosticadas com mais de quatro cm, geralmente são pouco diferenciadas, e tem alta probabilidade de envolvimento linfonodal (ALVES et al., 2011; SOUSA et al., 2008). Os pacientes em questão apresentaram aproximadamente 53% das lesões pouco/moderadamente diferenciadas. O surgimento de metástase influencia muito no prognóstico, pois aumenta significativamente as chances de recorrência e reduz a sobrevida global (OLIVEIRA et al., 2006; SOUSA et al., 2008). De acordo com a literatura, o risco de ocorrência de recidivas varia de 5% a 30%, e a incidência de metástases cervicais varia aproximadamente de 35% a 60% (OLIVEIRA et al., 2006). Nos indivíduos analisados no estudo, nem a incidência de recidiva (20/90, 28,6%), nem a ocorrência de metástase (46/90, 51,1%) diferiram da literatura.

A cavidade bucal possibilita a realização de um exame clínico eficiente, porém grande parte dos casos de CCEB é diagnosticada em estágios avançados (OLIVEIRA et al., 2006; SOUSA, et al., 2008). No presente estudo, aproximadamente três quartos dos pacientes já estavam no estágio avançado da doença. A ausência de sintomas em grande parte dos casos nos estágios iniciais favorece a procura tardia do paciente por atendimento médico - odontológico e conseqüentemente no diagnóstico do profissional (OLIVEIRA et al. 2006; SOUSA, et al., 2008). Isso influencia no prognóstico da doença, pois quanto mais tarde a lesão é diagnosticada, mais chances desta estar em estágio avançado, e/ou ter metastatizado. O aparecimento de metástase influencia drasticamente o prognóstico, pois aumenta as chances de recorrência e reduz a sobrevida global (SOUSA et al., 2008). Todas essas informações puderam ser evidenciadas em nossos resultados, visto que pacientes com pequeno tempo de evolução, em estágio inicial e sem metástases apresentaram sobrevidas globais estatisticamente superiores.

O tratamento para o CCEB pode ser através da cirurgia, da radioterapia, da quimioterapia ou da associação dos três. A escolha do tratamento depende do tipo, do estágio do tumor, do envolvimento ósseo, da saúde geral do paciente e da capacitação do profissional (BRENER et al., 2007). A cirurgia é a primeira escolha de tratamento para CCEB. A radioterapia é associada quando a lesão não é removida com margem de segurança ou quando o tumor já se apresenta em fase mais avançada, e a quimioterapia é usada como um tratamento auxiliar, paliativo para lesões primárias (BRENER et al., 2007; DANIEL et al., 2006). A radioterapia e a quimioterapia apresentam efeitos colaterais, como mucosite, hipossalivação, cáries de radiação, osteorradionecrose e dor (DANIEL et al., 2006). Dos pacientes analisados nesse estudo, 14/90, 15,9% receberam apenas tratamento cirúrgico, 10/90, 11,4% radioterapia, e a maioria (33/90, 35,2%) recebeu o tratamento trimodal.

Este estudo reforça a importância de um exame clínico criterioso e da investigação do perfil dos pacientes, pois estes fornecem bases para orientar o diagnóstico precoce da doença. A população também deve ser orientada para que ações preventivas possam reduzir o surgimento de novos casos. Essas medidas são fundamentais para maximizar o prognóstico do câncer de boca, favorecendo o tratamento, a sobrevida e a reabilitação dos pacientes.

7 CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo estão de acordo com a literatura, reforçando que o CCEB atinge mais a borda da língua de homens brancos, por volta da 6^o década de vida, e que na grande maioria dos casos estão diretamente ligados aos fatores de risco.

Na maioria dos pacientes analisados, o diagnóstico da lesão foi feito tardiamente, quando o tumor já estava em estágios mais avançados (III e IV). Apesar dos tratamentos agressivos terem sido realizados, isso não culminou com altas taxas de sobrevida. A maior parte dos pacientes estava com recidivas/persistências ou haviam falecido no momento da última consulta. Tempo de evolução, estágio da lesão e presenças de metástase são importantes marcadores para se prever a sobrevida dos pacientes diagnosticados CCEB.

REFERÊNCIAS

- ALVES, M.; et al. Carcinoma de Células Escamosas de Boca: Relação entre Graduação Histopatológica e Características Clínicas da Neoplasia. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 11, n. 4, 2011.
- BONFANTE, G. M. S.; et al. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 5, p. 983-997, 2014.
- BRENER, S.; et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, p.63-69, 2007.
- DANIEL, F. I.; et al. Carcinoma de células escamosas em rebordo alveolar inferior: diagnóstico e tratamento odontológico de suporte. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 4, p. 279-283, 2006.
- DEDIVITIS, R. A.; et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 1, p.35-40, 2004.
- DRUMOND, J. P.; ARMOND, J. E. Incidência do câncer oral na cidade de São Paulo: Estudo retrospectivo de 6 anos. **Revista Brasileira Cirurgia Cabeça Pescoço**, v. 44, n.1, p.1-6, 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, p. 40-41, 2016.
- JARDIM-GAETTI, E. C.; et al. Carcinoma de Células Escamosas de Grande Dimensão. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 1, n.2, p. 09-13, 2010.
- LIMA, F. J.; et al. Estudo clínico e histopatológico de carcinomas de células escamosas de lábio inferior. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 14, n. 3, p.24-33, 2014.
- MONTORO, J. R. M. C.; et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 6, p. 861-866, 2008.
- NEVILLE, B. W.; et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 972, 2009.

OLIVEIRA, L. R.; et al. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 385-392, 2006.

PEDRON, I. G.; et al. Carcinoma epidérmoide: diagnóstico e condutas imediatas. **Revista do Instituto de Ciências Saúde**, p. 237-241, 2006.

SLOAN P.; et al. **Squamous cell carcinoma**. In: World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours, EL-NAGGAR, A.; CHAN, J.; GRANDLS, J.; TAKATA, T.; SLOOTWEG, P. Lyon: I.A.R.C, 2017.

SOUSA, F.A.; et al. Estudo epidemiológico descritivo do carcinoma epidermóide bucal em uma população brasileira. **Ciência odontológica brasileira**, n.11, p. 24-29, 2008.

ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa.

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Uberlândia/MG

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTUDO DA EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS DA VIA DE SINALIZAÇÃO WNT/BETA-CATENINA EM AMOSTRAS DE CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE CAVIDADE BUCAL E SUA RELAÇÃO COM FATORES DE PROGNÓSTICO

Pesquisador: Paulo Rogério de Faria

Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia/ FUFU/ MG

CAAE: 00593312.1.0000.5152

PARECER DO COLEGIADO

Número do Parecer: 5715

Data da Relatoria: 03/02/2012

Apresentação do Projeto:

O câncer bucal constitui-se em um importante problema que aflige não somente o Brasil. Aqui, o câncer bucal está situado entre as 10 mais frequentes neoplasias e as 20 maiores causas de morte na população. Apresenta prognóstico ruim, pois a maioria é diagnosticada nos estágios III e IV. É nesse contexto que o câncer de boca pode ser considerado como um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo e esforços têm que ser tomados para descobrir os mecanismos que norteiam o seu desenvolvimento bem como a sua progressão. Nesse sentido, a via de sinalização Wnt e seus produtos gênicos (proteína APC, beta-catenina, c-myc, ciclina D1 e GSK3beta) aparecem como fortes candidatos no sentido de compreender os mecanismos moleculares que culminam com a transformação maligna e progressão tumoral, em especial o câncer de boca. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo é identificar a expressão de produtos gênicos relacionadas à via canônica da ativação do gene Wnt (GSK β , β -catenina, ciclina D1, c-myc, APC) em carcinomas epidermóides bucais e verificar sua associação com o comportamento biológico tumoral e o prognóstico dos pacientes acometidos. O estudo será realizado a partir de uma amostra inicial de 243 carcinomas Epidermóides Bucais (CEB) diagnosticados e/ou tratados no Complexo Hospitalar da Universidade Federal de Uberlândia (Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina, Hospital Odontológico e Hospital do Câncer) entre 2006 e 2013 (amostra retrospectiva e prospectiva). Serão incluídos no estudo todos os casos com diagnóstico de CEB (ou sinônimos: carcinoma epidermóide, carcinoma espinocelular) acometendo os tecidos bucais, lábio e orofaringe, correspondendo aos seguintes códigos CID: C00 a C006 e C09 e C10. Para os casos já coletados e para os novos casos (a partir de 2012 até 2013), a coleta dos dados foi e será baseado na utilização de um instrumento de coleta qualificado como um questionário semiestruturado onde constam os itens a serem coletados, a saber: dados relativos às características demográficas e sócio-econômico-culturais dos pacientes como: idade, sexo, cor, sobre comportamentos relacionados à doença: uso de produtos de fumo e álcool; e sobre as características clínico-patológicas da doença: tempo de evolução, localização, dimensão e estadiamento baseado nos critérios do Sistema de Estadiamento da International Union Against Cancer. Também serão coletados, em formulário próprio, dados decorrentes da análise histopatológica dos casos incluídos no estudo, tais como, grau de diferenciação tumoral, profundidade de invasão tumoral, invasão angiolinfática e invasão neural e/ou perineural. Para detecção das proteínas relacionadas à via de sinalização Wnt será realizada a técnica da estreptavidina-biotina-peroxidase. A avaliação da imuno-histoquímica para cada proteína será feita pela técnica do Quickscore, que relaciona intensidade de marcação e porcentagem de células marcadas. Os dados serão descritos por meio de estatística descritiva considerando, quando pertinente, o emprego de médias e /ou medianas, e frequências relativas (percentuais). Serão empregados os testes do Qui Quadrado de Pearson para análise de regressão logística univariada para avaliação das diferentes variáveis estudadas quanto a sua associação com metástases linfonodais, considerando os diferentes antígenos pesquisados, acompanhada de medidas de associação (odds ratio), considerando, a priori, valor de p 0,20. Posteriormente, os dados selecionados quanto a significância serão testados em modelo de regressão logística, para valores de p 0,05. A análise de sobrevida considerará a construção de curvas de sobrevida (Kaplan-Meyer) e analisadas por meio do teste de Log-Rank considerando valores de p 0,05 para rejeitar a hipótese de nulidade. Cada antígeno pesquisado será considerado individualmente na análise. Todas as análises foram realizadas utilizando o software Graphpad Prism, versão 4,01 (Graphpad Inc, USA, 2005).

Objetivo da Pesquisa:

Identificar a expressão de produtos gênicos relacionadas à via canônica da ativação do gene Wnt (GSK β , β -catenina, ciclina D1, c-myc, APC) em carcinomas epidermóides bucais e verificar sua associação com o comportamento biológico tumoral e o prognóstico dos pacientes acometidos.

Objetivos específicos: 1. Identificar e quantificar a expressão dos antígenos (GSK β , β -catenina, ciclina

Hospital de Câncer em Uberlândia e dados provenientes de análises histológicas que se basearam na avaliação de fragmentos de tumor provenientes de cirurgias realizadas para seu tratamento. Estes fragmentos serão tratados em ambiente de laboratório, sem nenhum envolvimento dos pacientes nestes procedimentos. Assim, todos os dados serão coletados mediante a utilização de um questionário próprio, já empregado anteriormente em outra pesquisa aprovada neste Comitê, referente ao trabalho da CD Cizelene Veloso Faleiros Guedes, intitulado: „Avaliação do atraso no diagnóstico e tratamento de carcinoma espinocelular em cabeça e pescoço„ e de Iniciação Científica das alunas Natália Vieira Gonçalves, sub projeto do projeto supracitado, e de Natália Pereira Alves referente ao projeto „Carcinoma epidermóide bucal: estudo dos fatores associados ao diagnóstico de doença avançada„, com registros CEP aprovados sob os números 250/08; 202/09 e 264/11, respectivamente. Todos os dados serão coletados posteriormente a adesão espontânea do paciente a pesquisa e sua assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido sobre o conteúdo do trabalho. Nesta planilha, os pacientes são identificados segundo o número de seus prontuários, codificados de forma a não permitir ao leitor sua identificação e a procedência dos dados. Todos os dados coletados estão relacionados ao próprio paciente e a sua doença, sem que seja necessária a sua manipulação ou mesmo a intervenção direta do profissional no paciente, de qualquer tipo para diagnóstico ou tratamento das lesões. Isto será realizado na oportunidade do seu exame clínico ou mesmo da biópsia indicada pelos profissionais nas diferentes clínicas nas quais será atendido, não necessitando, portanto, sua presença no ambiente hospitalar somente para a coleta dos dados. Desta forma, o único risco presente na pesquisa em relação ao paciente é a sua possível identificação na pesquisa, no entanto haverá todos os esforços possíveis e o devido comprometimento da equipe executora com o sigilo absoluto da identidade do sujeito.

Benefícios: Os benefícios para o paciente estão relacionados ao próprio objetivo do projeto, já que visa identificar os fatores preditivos e associados ao processo de metástases, baseados na expressão dos antígenos supracitados. Isto constituirá informação relevante na formulação de intervenções que visem a minimizar o padrão de diagnóstico inadequado ao tratamento e prognóstico da doença para os pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa com relevância científica e social. Apresenta ampla revisão sobre o estado da arte dos processos relacionados ao tema em estudo.
Não apresenta comprometimento ético

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Recomendações:

Aprovar o projeto com as avaliações subsequentes dos relatórios a serem apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVAÇÃO do projeto de pesquisa

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

, 24 de Fevereiro de 2012

Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado