

HENRIETTE LAGE JUNQUEIRA

Este exemplar corresponde a versão final da
Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Cirurgia da FCM/UNICAMP,
para obtenção do título de Mestre em Cirurgia da
Médica, **HENRIETTE LAGE JUNQUEIRA,**
RA:972559.

Campinas, 10 de dezembro de 2001.

Antonio Santos Martins
Prof. Dr. Antonio Santos Martins -Orientador

**FATORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS E
ANATOMOPATOLÓGICOS EM TUMORES DE LÍNGUA
ORAL E ASSOALHO DE BOCA: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA
E RECIDIVA TUMORAL.**

CAMPINAS

2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
J968f
V _____ EX _____
TOMBO BC/ 49355
PROC 16.837/02
C _____ DX _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA 04/06/02
Nº CPD _____

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

CM00168270-7

BIB ID 242749

~~L135f~~

J968f

Lage, Henriette de Toledo

Fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos em tumores de língua oral e assoalho de boca: análise de sobrevida e recidiva tumoral / Henriette de Toledo Lage. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Antonio Santos Martins

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

I. Carcinoma. 2. Prognóstico. 3. Língua. I. Antonio Santos Martins. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

HENRIETTE DE TOLEDO LAGE

**FATORES PROGNÓSTICOS CLÍNICOS E
ANATOMOPATOLÓGICOS EM TUMORES DE LÍNGUA ORAL
E ASSOALHO DE BOCA : ANÁLISE DE SOBREVIDA
E RECIDIVA TUMORAL.**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre
em Cirurgia, na área de Cirurgia.*

ORIENTADOR: PROF: DR. ANTONIO SANTOS MARTINS

CAMPINAS

2001

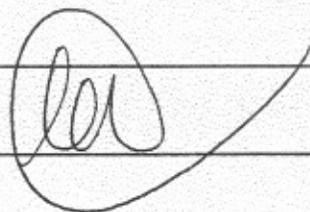
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. ANTONIO SANTOS MARTINS

Antonio Santos Martins

Membros:

1. Antonio Santos Martins
2. Prof. Dr. Claudio R. Barma
3. Alípio José Pinheiro



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/12/2001

DEDICATÓRIA

*A felicidade não depende
de sorte ou de paixões,
mas sim do amor que é
construído e aprimorado.*

*À minha mãe, Leny, meu pai , Moacyr (in memoriam),
minha irmã, Jacqueline ,e esposo Luiz Henrique pela
paciência e auxílio dados por toda a minha carreira
e na elaboração desta tese.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio Santos Martins, mentor dos meus conhecimentos cirúrgicos, o meu reconhecimento.

Ao Dr. Alfio José Tincani, pela ajuda com o banco de dados desta tese.

Ao Dr. Luiz Alberto Magna, pela paciência e amizade com que realizou os dados estatísticos.

À Dra. Ana Terezinha Guillaumon, que inicialmente proporcionou meu ingresso na pós graduação auxiliando-me na realização dos protocolos.

À Sra. Maria Estela da Rocha, da disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela amizade e dedicação com que sempre me auxiliou durante toda a realização deste trabalho..

À Prof .Dra .Albina Milani , pela colaboração dedicada aos exames anatomopatológicos das peças cirúrgicas.

E a todos aqueles que de qualquer maneira, colaboraram para a concretização deste trabalho.

| | <i>PÁG.</i> |
|--|--------------|
| RESUMO | <i>xxvii</i> |
| 1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA | 31 |
| 2. OBJETIVOS | 47 |
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS | 51 |
| 3.1. População de estudo..... | 53 |
| 3.2. Variáveis estudadas..... | 55 |
| 3.3. Análise estatística..... | 63 |
| 4. RESULTADOS | 65 |
| 4.1. Sobrevida e dados clínicos..... | 67 |
| 4.2. Recidiva local e dados clínicos..... | 71 |
| 4.3. Recidiva regional e dados clínicos..... | 73 |
| 4.4. Sobrevida e dados anatomopatológicos..... | 74 |
| 4.5. Recidiva local e dados anatomopatológicos..... | 81 |
| 4.6. Recidiva regional e dados anatomopatológicos..... | 83 |
| 5. DISCUSSÃO | 85 |
| 5.1. Fatores clínicos relacionados ao paciente X sobrevida e recidivas locais e regionais..... | 88 |
| 5.2. Fatores anatomopatológicos relacionados ao tumor primário X recidivas locais e regionais..... | 94 |
| 6. CONCLUSÕES | 105 |

| | |
|---|------------|
| 7. SUMMARY..... | 109 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 113 |
| 9. ANEXOS..... | 129 |

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|----------|--|
| ADN | ácido desoxirribonucléico. |
| AIJCC | American International Joint Committe on Cancer. |
| Bx | biópsia. |
| BI | Broders I (tumor bem diferenciado). |
| BII | Broders II (tumor moderadamente diferenciado). |
| BIII | Broders III (tumor indiferenciado). |
| Ca | carcinoma. |
| CEC | carcinoma escamo celular. |
| cm | centímetros. |
| CTNM | TNM clínico. |
| E | estádio. |
| ECS | esvaziamento cervical seletivo. |
| ECRM | esvaziamento cervical radical modificado. |
| ECR | esvaziamento cervical radical. |
| ESOH | esvaziamento cervical supra-omo-hióideo |
| Ext | extensão. |
| EEC | extensão extracapsular. |
| Espessr. | espessura tumoral. |
| FCM | Faculdade de Ciências Médicas. |
| Grau# | grau de diferenciação. |
| Hi | história. |

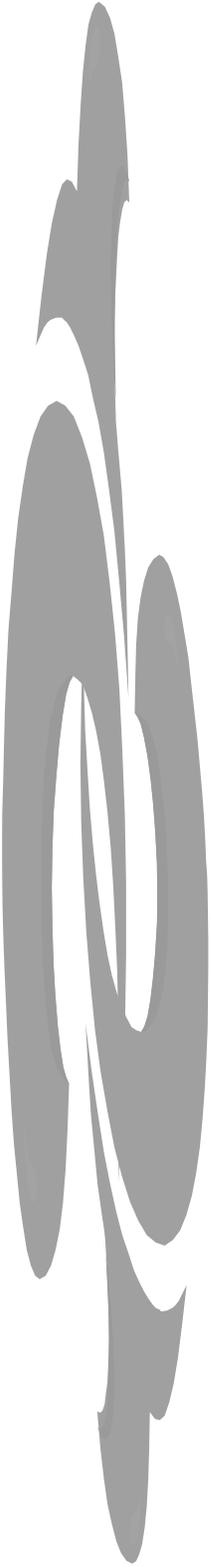
| | |
|----------------|--|
| HPV | Papiloma vírus. |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer. |
| Inflamt | inflamatório. |
| INV | invasão. |
| IP | invasão perineural. |
| IV | invasão vascular. |
| IV(-) | invasão vascular ausente. |
| IV (+) | invasão vascular presente. |
| LN (-) | linfonodos negativos. |
| LN(+) | linfonodos positivos. |
| M+ | metástase á distância. |
| mm | milímetros. |
| N. | número. |
| Nºlinfonodos + | número de linfonodos positivos. |
| N0 | ausência de linfonodos. |
| N+1 | mais de um linfonodo. |
| N1 | um linfonodo. |
| pN | número de linfonodos no anatomopatológico. |
| PN/T/E | linfonodos patológicos /número total de linfonodos/extensão extracapsular. |
| PTNM | patológico tumor- nódulo- metástase. |
| qq | qualquer. |
| Rx | exame radioFigura. |
| RTX | radioterapia. |

| | |
|---------|------------------------------------|
| TNCS | Trend National Cancer Surgery. |
| TNM | tumor- nódulo- metástase. |
| Tu | tumor. |
| UICC | Union International Agaist Cancer. |
| UNICAMP | Universidade Estadual de Campinas. |
| % | porcentagem. |
| 2° | segundo. |

| | PÁG. |
|---|-------------|
| Tabela 1: Faixa etária da população de estudo..... | 55 |
| Tabela 2: Localização do tumor primário..... | 56 |
| Tabela 3a: Localização do tumor primário x estágio (língua)..... | 57 |
| Tabela 3b: Localização do tumor primário x estágio (assoalho da boca)..... | 57 |
| Tabela 3c: Localização do tumor primário x estágio (língua+assoalho da boca)..... | 58 |
| Tabela 4: Ressecção cirúrgica da lesão primária..... | 58 |
| Tabela 5: Esvaziamento cervical..... | 59 |
| Tabela 6: Tipo de lesão tumoral..... | 60 |
| Tabela 7: Espessura tumoral da lesão primária..... | 60 |
| Tabela 8: Invasão perineural e vascular..... | 60 |
| Tabela 9: Infiltrado inflamatório peritumoral..... | 61 |
| Tabela 10: Margens cirúrgicas X tumor primário..... | 61 |
| Tabela 11: Grau de diferenciação celular X localização do tumor primário..... | 62 |
| Tabela 12: Relação do nº de linfonodos do esvaziamento cervical X localização do tumor primário..... | 62 |
| Tabela 13: Extensão extracapsular X TNM X localização do tumor primário.. | 63 |
| Tabela 14: Resumo da análise de multivariáveis da sobrevida X fatores clínicos..... | 69 |
| Tabela 15: Resumo da sobrevida global X fatores clínicos..... | 70 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Tabela 16: | Recidiva local X TNM..... | 71 |
| Tabela 17: | Resumo da análise de multivariáveis X recidiva local X fatores clínicos..... | 72 |
| Tabela 18: | Resumo da análise de multivariáveis X recidiva regional X fatores clínicos..... | 74 |
| Tabela 19: | Sobrevida X Grau de diferenciação celular..... | 75 |
| Tabela 20: | Sobrevida X Processo inflamatório peritumoral..... | 76 |
| Tabela 21: | Resumo da análise de multivariáveis X sobrevida X fatores anatomopatológicos..... | 78 |
| Tabela 22: | Resumo da sobrevida global X fatores anatomopatológicos..... | 80 |
| Tabela 23: | Resumo da análise de multivariáveis X recidiva local X fatores anatomopatológicos..... | 82 |
| Tabela 24: | Resumo da análise de multivariáveis X recidiva regional X fatores anatomopatológicos..... | 84 |
| Tabela 25: | Estádio X sobrevida X recidivas locais e regionais..... | 91 |
| Tabela 26: | Estádio clínico..... | 139 |

| | <i>PÁG.</i> |
|--|-------------|
| Figura 1: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e a sobrevida total..... | 140 |
| Figura 2: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator idade..... | 140 |
| Figura 3: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o Fator sexo..... | 141 |
| Figura 4: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator tabagismo..... | 141 |
| Figura 5: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator etilismo | 142 |
| Figura 6: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e os fatores tabagismo e etilismo..... | 142 |
| Figura 7: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator estágio..... | 143 |
| Figura 8: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator diferenciação celular..... | 143 |
| Figura 9: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator margens cirúrgicas..... | 144 |
| Figura 10: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator espessura tumoral..... | 144 |
| Figura 11: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator número de linfonodos..... | 145 |
| Figura 12: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator invasão perineural..... | 145 |
| Figura 13: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator processo inflamatório peritumoral..... | 146 |
| Figura 14: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator invasão vascular..... | 146 |
| Figura 15: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator aspecto da lesão tumoral..... | 147 |
| Figura 16: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator localização da lesão tumoral..... | 147 |
| Figura 17: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator extensão extracapsular..... | 148 |
| Figura 18: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator metástase ganglionar..... | 148 |
| Figura 19: Análise da sobrevida global de Kaplan Meier e o fator recidiva local..... | 149 |



RESUMO

Foram estudados retrospectivamente, de janeiro de 1983 a janeiro de 1999, 49 pacientes com carcinomas epidermóides localizados em língua oral e em assoalho de boca, com a finalidade de correlacionar os fatores clínicos e anatomopatológicos com a sobrevida e as recidivas locais e regionais.

Os fatores clínicos analisados foram : sexo, idade, tabagismo, etilismo, TNM, tipo de lesão e localização do tumor primário. Os fatores anatomopatológicos analisados foram: grau de diferenciação celular, invasão vascular, invasão perineural, infiltrado inflamatório peritumoral, espessura tumoral, margens cirúrgicas, número de linfonodos e extensão extra-capsular.

Os métodos estatísticos utilizados foram: Fisher, qui-quadrado, Kaplan-Meier e Anova.

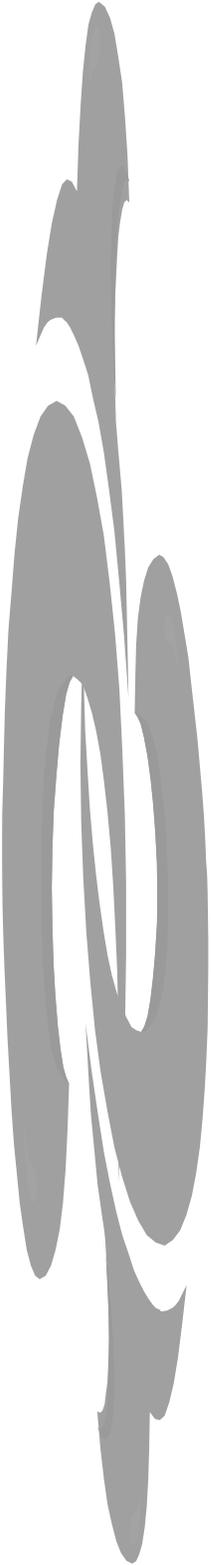
Dentre os fatores clínicos estudados os resultados mostraram que o etilismo, apresentou uma tendência a influenciar a sobrevida destes pacientes ($p=0,06$). No estágio clínico, o TNM apresentou uma influência sobre as recidivas locais ($p=0,04$). Os outros fatores estudados não apresentaram influência sobre o prognóstico.

Dentre os fatores anatomopatológicos estudados foi significativa a relação entre a sobrevida e a recidiva regional na análise da espessura tumoral em pacientes com espessura acima de 4 mm ($p=0,04$); também foi significativa a relação entre a sobrevida e o número de linfonodos positivos em pacientes que tinham mais de um linfonodo positivo ($p=0,02$).

Do mesmo modo foi significativa a relação entre a invasão perineural e as recidivas locais ($p=0,04$). Os outros fatores anatomopatológicos analisados não foram significativos com relação a sobrevida, recidiva local e regional.

Os resultados finais, em seguimento médio de 23,9 meses ,mostram uma sobrevida de 59,1% (29pacientes), sendo que 25 pacientes (51%) estão vivos e sem doença, quatro pacientes (8,1%) estão vivos e com doença e cinco pacientes (10,2%) perderam o seguimento. Nove pacientes (18,3%) tiveram recidivas locais e sete pacientes (14,2%) tiveram recidivas regionais. A freqüência de óbito por doença foi de 30,6% (15 pacientes).

Concluimos que a análise multivariada da grande maioria dos fatores prognósticos não foi capaz de prever estatisticamente seu valor na influência prognóstica das lesões na língua oral e no assoalho da boca, contradizendo alguns dados descritos na literatura. Em relação aos fatores anátomo patológicos há concordância com a literatura em alguns de nossos resultados, pois a espessura tumoral bem como o número de linfonodos positivos encontrados podem prever uma recidiva da doença local e regional e influenciar a sobrevida.



1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

ANATOMIA DA CAVIDADE ORAL E DRENAGEM LINFÁTICA DA REGIÃO CERVICAL.

A cavidade oral consiste em uma área entre o vermelhão do lábio até a junção do palato duro com palato mole, superior e inferiormente às papilas circunvaladas da língua. Divide-se em lábios, mucosa jugal, palato duro, trígono retromolar, 2/3 anteriores da língua, assoalho da boca e gengiva.

A língua é uma massa de músculo estriado (intrínseco e extrínseco), recoberta com uma membrana mucosa e dividida em 2/3 anteriores, língua oral, e 1/3 posterior, base da língua. Os músculos da língua unem a língua ao processo estilóide e ao palato mole, superiormente à mandíbula, e ao osso hióide, inferiormente. Divide-se ao meio por um septo fibroso mediano.

A inervação motora é feita pelo nervo hipoglosso e a inervação sensitiva é feita nos 2/3 anteriores pelo nervo lingual, sendo que a dos 2/3 anteriores da língua, com exceção das papilas valadas é feita por fibras do nervo corda do tímpano; e a dos 1/3 posteriores, com papilas valadas é feita por fibras do nervo glossofaríngeo.

A língua é irrigada pela artéria do mesmo nome, a artéria lingual, por ramos tonsilares da artéria facial e da artéria faríngea ascendente. A drenagem venosa é realizada pela veia jugular interna.

O revestimento mucoso da língua é constituído pelas papilas filiformes, fusiformes, valadas em seu dorso lingual e em sua face ventral; o revestimento mucoso, que é liso, funde-se com o assoalho da boca. Na região do dorso da língua há uma divisão das papilas em anterior e posterior, por um sulco em “V”, aonde projeta-se o forame cego.

O assoalho da boca é um espaço semilunar que se estende desde o alvéolo inferior até a superfície ventral da língua, tendo como seu limite posterior os pilares amgdalianos. O assoalho da boca é formado por uma mucosa e por músculos: milo-hióideo e hioglosso. A divisão anterior é feita por um frênulo chamado de lingual.

No assoalho anterior da língua abrem-se os ductos whartons e da glândula sublingual. A irrigação do assoalho da boca é feita pelas artérias linguais e a drenagem venosa é feita pela veia jugular interna (SHAH,1997; SNELL,1984).

A inervação do assoalho da boca é feita pelo do nervo lingual e um ramo do nervo mandibular; as fibras gustativas apresentam trajeto na corda do timpano.

Os linfonodos na região de cabeça e pescoço são constituídos por grupos regionais e terminais. Os linfonodos regionais compreendem: occipital, retroauricular, parotídeo, bucal, submandibular, submental, cervical anterior, cervical superficial, retrofaríngeo, laríngeo e traqueal.

Os linfonodos terminais compreendem os que recebem todos os vasos linfáticos direta ou indiretamente através dos grupos regionais, relacionados com a bainha carotídea e em particular com a veia jugular interna , sendo denominado grupo cervical profundo (SNELL,1984).

Especificamente a cavidade oral apresenta uma drenagem linfática extensa. A língua oral drena para os linfonodos submentuais , linfonodos cervicais profundos e submandibulares em ambos os lados. O 1/3 posterior da língua drena para os linfonodos cervicais profundos, usualmente.

A região do assoalho da boca drena para os linfonodos submandibulares bilateralmente, sendo a drenagem mais profunda para a região submandibular e jugular superior do mesmo lado, como também existem linfáticos da região posterior do assoalho da boca que drenam diretamente para os linfonodos jugulodigásticos e jugulocarotídeos (SHAH,1997).

EPIDEMIOLOGIA.

A cavidade oral é o sítio de localização tumoral mais comum em região de cabeça e pescoço. A língua oral e o assoalho da boca são as regiões de maior frequência destes tumores (SHAH, 1997). Estes tumores estão localizados principalmente nos 2/3 anteriores da língua dos pacientes (70 a 75%) e na região do assoalho da boca (97%) (SILVERBERG,1983; MINISTÉRIO DA SAÚDE,1991).

Mundialmente o câncer de cavidade oral representa 40% dos tumores malignos em cabeça e pescoço, com uma distribuição geográfica variável nas regiões do mundo. Na Ásia e Índia, 38 casos por 100.000 habitantes; na França, 40 a 50 casos por 100.000 habitantes; na Itália, 34 casos por 100.000 habitantes (JACOBS, 1987).

No Brasil, 7950 casos novos de câncer de cavidade oral são diagnosticados ao ano, com uma prevalência bastante alta, chegando a ocupar o 3º lugar de todos os tumores malignos em cabeça e pescoço (KIGNEL, 1999).

Os últimos dados nacionais demonstram que no sexo masculino o tumor de cavidade oral destaca-se entre os seis tumores mais incidentes.

Na distribuição por região nacional, temos 15,8 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Porto Alegre, 12,4 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Belém, 11,8 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Goiânia, 9,9 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Campinas, e 7,4 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Fortaleza (INCA PRO ONCO, 1996; THILLER, 1999).

No sexo feminino, o câncer de boca não figura entre os tumores mais frequentes, mas a sua incidência está aumentando em decorrência da mudança dos hábitos da mulher, como a prática do tabagismo e etilismo.

O câncer de boca entre as mulheres ocupa o oitavo lugar, apontando para 4,1 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Fortaleza, 4,0 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Belém, 3,5 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Goiânia, 2,2 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Campinas, e 1,3 casos por 100.000 habitantes por ano para a cidade de Porto Alegre (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995).

Para o ano de 1999, o Ministério da Saúde através do Instituto Nacional do Câncer, previu que ocorreriam 7950 casos novos de câncer de cavidade oral, sendo 5850 para o sexo masculino e 2100 casos novos para o sexo feminino.

A sobrevida para os tumores de língua menores que 4,0 cm é de 70% a 80% em três anos, e para os tumores maiores que 4,0 cm a sobrevida em três anos é em torno de 40% a 50% (BORING,1994 ; ALVI & MYERS,1996). Na região do assoalho da boca a sobrevida em 3 anos para cada estágio é: estágio I (64%-80%), estágio II (61%-84%), estágio III (28%-68%) e para o estágio IV (6%-36%) (ALVI & MYERS,1996).

A idade de acometimento destes tumores é em média de 56,4 anos, podendo variar entre 45 a 60 anos e atingir aos 95 anos (KOWASLKI,1999 ; SANTOS,1999).

FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO PACIENTE.

O câncer de cavidade oral apresenta alguns fatores denominados de risco ou etiológicos que influenciam o seu desenvolvimento dependendo do predisposição e exposição dos pacientes aos agentes denominados carcinógenos.

Dentre estes fatores destacam-se: fumo ,álcool, hipovitaminose, condição genética, viral , hábitos higiênicos e ocupação, INCA ,1996 ; MEYERS,1997.

Os principais fatores são :

- TABACO

O tabaco está associado aos diversos tumores do trato aéreo digestivo alto, devido à exposição à fumaça inalada. O risco de aparecimento de carcinomas em fumantes, com relação aos não fumantes, é cerca de 6 a 10 vezes maior (MEYERS, 1997; SUGELMANN, 1997).

Dentre os agentes carcinogênicos do fumo destacam-se: os hidrocarbonetos policíclicos e as nitrosaminas específicas do tabaco, como N-nitrosarnicotina, encontrados no alcatrão, níquel e cádmio, elementos radioativos do carbono 14 e polônio 210 , e até resíduos de agrotóxicos utilizados na lavoura do tabaco (INCA–ONCOLINK NATIONAL CANCER INSTITUTE ,1996).

Além destas substâncias, a temperatura na ponta do cigarro aceso varia de 835 a 884 graus, potencializando as agressões sobre a mucosa da cavidade oral, principalmente os lábios.

Todas as formas de uso do tabaco contribuem para o desenvolvimento de carcinoma de boca, como o fumado, mascado ou o aspirado . Na Índia, o hábito do fumo reverso, que consiste na colocação da ponta do cigarro em brasa no interior da cavidade oral, aumenta o risco de cancerização em até 50 % (BOBIER ,1997).

O risco do desenvolvimento de câncer de cavidade oral aumenta, com a duração e a intensidade do hábito de fumar, em duas ou três vezes mais com o passar dos anos (BARNES, 1986).

- ÁLCOOL.

O alcoolismo também é um fator epidemiológico para o câncer de cavidade oral, principalmente para os tumores do assoalho da boca e da língua. Atuando como um agente co- carcinogênico ou um promotor, leva a um aumento da permeabilidade das células da mucosa aos agentes carcinogênicos contidos no álcool, devido ao efeito solubilizante do mesmo.

A presença de nitrasaminas e hidrocarbonetos nas bebidas alcoólicas levam a uma agressão celular por metabólitos do etanol, e conseqüentemente junto a deficiências nutricionais secundárias, ocasionaria uma diminuição nas defesas locais da barreira mucosa na boca, na saliva e no ph da boca (CANN,1985 ; MEYERS,1996 ; INCA PRO ONCO,1996).

Para pacientes com consumo crônico de álcool o risco para desenvolverem câncer de língua e do assoalho de boca é de respectivamente,55 % e 46 %, segundo SILVIA & BARA,1992 .

Os dados da literatura comprovam que a associação do álcool e do tabaco potencializa os efeitos carcinogênicos sobre a mucosa da cavidade oral (SHAH,1997; INCA PRO ONCO,1996 ; AZEVEDO,1996).

- OUTROS FATORES CACINOGÊNICOS.

O efeito dos alimentos , vitaminas e minerais da dieta tem sido o objetivo de investigação epidemiológica no câncer. Nas dietas inadequadas há uma grande produção de radicais livres nocivos às células normais, por poderem alterar o ADN, tornando-o mutável (WILLET *et al*,1984; SILVA *et al*,1992; KOWALSKI,1999).

Uma dieta rica em vegetais verdes, frutas frescas e fibras auxilia na redução da produção de radicais livres, atuando como um fator de proteção da mucosa contra os agentes carcinogênicos e o desenvolvimento do câncer de cavidade oral.

As mulheres escandinavas, com uma dieta pobre em ferro, podem desenvolver a síndrome de Plumer Vinson, que está associada ao risco de câncer de cavidade oral (LARSSON, 1975).

Com uma dieta proporcional em vitaminas A, E, C e uma diminuição do hábito de fumar e do consumo de álcool, os riscos do câncer de cavidade oral diminuem em uma relação direta de dose - resposta (INCA PRO ONCO, 1996; KOWALSKI, 1999; FRANCO, 1993).

Os agentes virais correlacionados ao câncer de boca são: Papiloma vírus humano (HPV), Herpes vírus, Citomegalovírus, Vírus tipo C da hepatite, Epstein Barr, HTLV (vírus da leucemia e do linfoma T).

A ação destes agentes biológicos se faz através do dano ao ADN, desbloqueando a ação supressora tumoral (KOWALSKI, 1999).

Os fatores ocupacionais aparecem em um plano menor para o desenvolvimento do câncer da cavidade oral, tais como: a manipulação de couros, os processadores de metais (níquel) (ENTERLINE, 1982; DECOUFLE, 1979; GUALNICK, 1963; GODBOLD, 1979).

Outros fatores, quando associados, podem provocar uma irritação crônica da mucosa oral desenvolvendo lesões pré-malignas ao carcinoma diretamente, como as próteses dentárias mal ajustadas e a má higiene oral.

- CLASSIFICAÇÃO TNM.

O sistema TNM para classificação dos tumores malignos foi descrito inicialmente por PIERRE DENOIX, entre 1943 e 1952. Em meados de 1950, a UICC- International Union Against Cancer nomeou uma comissão de nomenclatura e estatística para classificação dos tumores baseados na extensão local dos mesmos.

De 1953 a1997 foram revisados e incluídos novos dados ao sistema TNM, com o objetivo contínuo de um consenso mundial para uma classificação uniforme e universal da extensão do tumores malignos.

O princípio do TNM é dividir os casos de câncer em grupos chamados de estádios, por meio de dados estabelecidos pelas taxas de sobrevida em que, nas doenças localizadas a sobrevida era maior do que na doença disseminada.

A última atualização do sistema TNM da AJCC cancer staging é de 1997 e se encontra detalhada no anexo IV (MINISTÉRIO DA SAÚDE –INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 1997).

- FATOR DE RISCO RELACIONADO AO SEXO.

O câncer de cavidade oral está entre os dez tumores mais frequentes em ambos os sexos , (PRO-ONCO ,1995) sendo mais incidente entre o sexo masculino, podendo atingir até 70% dos casos, dependendo do serviço analisado da distribuição geográfica e dos fatores de risco. Na atualidade, os dados da literatura e os registros de câncer vêm chamando a atenção para um aumento do número de casos de câncer no sexo feminino, principalmente na cavidade oral (MINISTÉRIO DA SAÚDE ,1995 ; INCA,1996).

- FATOR DE RISCO RELACIONADOS À IDADE.

O maior número de pacientes com câncer de cavidade oral registrados pelo INCA, 1996, está na faixa etária da 6ª década de vida para o sexo masculino e na faixa etária da 8ª década de vida para o sexo feminino.

O câncer de cavidade oral é um evento raro antes dos 40 anos de idade e muitos autores relacionam esta faixa etária com uma diminuição na sobrevida em até 47%, tornando-o mais agressivo e necessitando de uma terapêutica precoce (SAKARIA & HARARI,1994).

Outros autores, como ATULA & GRÉNMAN 1996, contradizem a relação da sobrevida com a faixa etária, por acreditarem que as causas para ambas as idades sejam as mesmas e com manifestações clínicas , prognóstico e mutações do p53 semelhantes.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO TUMOR PRIMÁRIO E AS RECIDIVAS LOCAIS E REGIONAIS.

Os fatores de risco relacionados ao tumor primário e as metástases locais e regionais são: tipo histológico do tumor primário, localização do tumor primário, tipo de lesão clínica de aparecimento do tumor primário, grau de diferenciação celular, espessura do tumor, invasão vascular peritumoral, invasão perineural, infiltrado inflamatório peritumoral, e margens cirúrgicas.

Os fatores ligados às metástases ganglionares são: o número de linfonodos cervicais encontrados no esvaziamento cervical, e a extensão extra capsular presentes nestes linfonodos.

- TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR PRIMÁRIO.

Dos cânceres de cabeça e pescoço descritos no Trend National Cancer Survey, mais de 80 % dos tumores são histologicamente carcinomas de células escamosas, sendo que na distribuição anatômica para a língua o carcinoma de células escamosas está presente em 93,5%, e para o assoalho de boca o carcinoma de células escamosas está presente em 89,3%.

- TIPO DE LESÃO.

Morfologicamente, a lesão mucosa do carcinoma de células escamosas pode se apresentar nas formas exofíticas, ulceradas ou uma combinação das duas formas. O tipo exofítico é menos comum e apresenta um melhor prognóstico (KOKAL, 1988; BATSAKIS, 1999). O tipo ulcerado tende a ser mais infiltrativo e de pior prognóstico (ALVI & MYERS, 1996).

Outras formas de carcinoma de células escamosas também são descritas como: carcinomas de células basalóides (agressivo e de elevada recorrência) e o carcinoma verrucoso (menos agressivo e pouco freqüente, 5% dos tumores de cavidade oral) (COPPOLA, 1993 ; BATSAKIS, 1999).

- LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO.

O carcinoma de células escamosas na região da cavidade oral segue a distribuição segundo BATSAKIS,1999, sendo freqüente em 38% no lábio inferior, 22% na língua, 17% no assoalho da boca , 10% na gengiva, 6 % palato ,4% na mucosa bucal .Na região da língua, o carcinoma tem uma predileção pela localização da borda lateral, uma vez que as lesões precoces e assintomáticas estão localizadas no assoalho da boca.

- GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR.

Os tumores de cavidade oral são divididos em um sistema de graduação histopatológica de malignidade amplamente utilizado pelos patologistas e proposto inicialmente por BRODERS (1920).

Esta classificação resume-se em três diferentes graus de malignidade: bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados, dependendo do grau da intensidade e extensão do pleomorfismo nuclear, grau de queratinização das células neoplásicas e do número de mitoses encontrados no núcleo celular. E segundo BRODERS (1920), quanto mais indiferenciado for o tumor pior será o prognóstico final.

Outros autores discutem o valor desta classificação, pois acreditam estar incompleta, acrescentando aos itens de BRODERS (1920), método de invasão tumoral, estágio da invasão e infiltração linfoplasmocitária (ANNEROTH *et al*,1987; JACOBISSEM *et al*, 1973).

O padrão de diferenciação celular está correlacionado à sobrevida dos pacientes portadores de câncer (CRISSMAN *et al*, 1980) ,embora outros autores discutam esta associação com a sobrevida e ass recidivas locais e regionais, que estariam mais propensas ao tipo de invasão tumoral e não ao tipo de diferenciação celular (GUIMARÃES,1999).

- EXTENSÃO EXTRACAPSULAR (EEC).

É uma condição conhecida em carcinoma espinocelular e importante na determinação da sobrevida dos pacientes. Vários autores relatam a relação de invasão extracapsular com a diminuição da sobrevida na presença de linfonodos positivos em até 50% (BENNET *et al*, 1971; ZOLLER *et al*, 1978). Do mesmo modo que o risco de recidiva local e regional aumenta em duas vezes, na presença de EEC .

Histologicamente a EEC pode aparecer em linfonodos de 1,0 cm de diâmetro com uma frequência de 25 % a 40 % e em linfonodos de 3,0cm de diâmetro ou maiores com uma frequência de 60% a 80% , (ILDDSTAD,1983; JACOBS, 1990; HIRABAYAS *et al*,1987; RICHARD *et al*,1987).

Mesmo em pacientes com ausência de linfonodos palpados clinicamente, descritos como pescoço N0, os achados de linfonodos com EEC após o tratamento cirúrgico chega a 5%- 20% de frequência de aparecimento (SNOW & BYERS,1982; HIRABAYAS,1991; RICHARD *et al*,1987).

Os mecanismos tidos como responsáveis pelo comprometimento transcapsular são : a presença de êmbolos tumorais isolados em vasos justacorticais, levando à destruição da cápsula do linfonodo,e a destruição focal do colágeno da cápsula do linfonodo por colagenase tipo I, sintetizada pelas células tumorais metastáticas (RICHARD *et al* ,1987).

- ESPESSURA TUMORAL.

O mesmo princípio encontrado por BRESLOW,1979 em melanomas de pele, medindo-se a lesão exofítica ou ulcerada desde seu ponto máximo de invasão até uma linha reconstituída que passaria pela mucosa normal, foi aplicado para carcinoma de células escamosas; esta medida é realizada com um micrômetro ocular, pelo patologista, verticalmente na superfície tumoral, excluindo-se a superfície queratinizada e o exsudato inflamatório .

No caso de lesões exofíticas mensura-se o topo da papila até a máxima invasão vertical; e com relação às lesões ulceradas, a mensuração é feita da base da úlcera até a porção mais profunda do tumor. A espessura tumoral é descrita pelos patologistas em milímetros (mm) e divididas de maneira não padronizada pelos vários autores.

SPIRO *et al*,1986 classifica a medida da espessura em até 2mm para relacionar com o prognóstico nos tumores de língua .

MOHIT- TOBATABAI *et al* (1986),estudou Ca epidermóide de assoalho de boca estágio I e II e determinou que espessuras maiores que 1.5 mm necessitavam de esvaziamento cervical eletivo. A incidência de linfonodos positivos foi de 1.8% para espessuras menores que 1.5mm e de 48 % para espessuras maiores que 1.5mm.

O mesmo princípio foi demonstrado por outros autores, como FIERSON & COOPER (1986), que encontraram linfonodos positivos em 75% dos casos em que foi realizado o esvaziamento cervical com uma mensuração da espessura tumoral acima de 6.0 mm.

- PROCESSO INFLAMATÓRIO.

Alguns pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço podem apresentar uma resposta imunológica aumentada ao redor do tumor primário, e quanto maior esta resposta inflamatória melhor será o prognóstico do paciente (NOONE *et al*, 1974; HIRATSUKA, 1984; MARTINEZ *et al*, 1995).

Um dos tipos de células inflamatórias são os linfócitos “T”, que são analisados nos tumores por meio de reações imuno-histoquímicas e divididos em leve, moderado e intenso, pelos patologistas, dependendo da intensidade da reação imuno-histoquímica e do número de eosinófilos por campo de visão ao microscópio.

Autores, como GUIMARÃES (1999), relatam que dos carcinomas com metástases cervicais que apresentaram uma reação inflamatória discreta ou leve, 40% favoreceram a disseminação metastática ganglionar, contra 27 % dos casos que apresentavam reação inflamatória intensa.

- INVASÃO VASCULAR .

FOLKMAN'S (1963), foi o primeiro autor a descrever uma relação entre o aumento do tumor e a concentração de vasos ao redor.

Para que um tumor cresça há necessidade de um suprimento sanguíneo. Vários fatores estimulam a formação de novos vasos; um dos estudos demonstrou a presença de anticorpos do fator VIII, marcador de células endoteliais, que aumentavam a densidade dos microvasos, correlacionando com o aumento da incidência de recorrência locorregional e de metástases à distância (CARLSON *et al*, 1994; BARNES *et al*, 1996; CLOSE *et al*, 1989; POLEKSIC *et al*, 1978;).

Em câncer de mama , a angiogênese tem mostrado correlação entre o tamanho do tumor e a incidência de metástases regionais e à distância, (WEDNER *et al*, 1991), e com similar correlação encontrada em outros tumores na próstata, no pulmão.

Autores, como POLEKSIC(1978) e CLOSE (1997), têm observado uma associação estatística entre a invasão vascular e metástases cervicais em carcinomas epidermóides da cavidade oral e orofaringe.

A angiogênese é determinada pela contagem microscópica de vasos após reações de imuno-histoquímica nos tumores para anticorpos antifator VII (linfáticos e endotélio) e CD-31 (IGG, adesão celular). O acesso das células tumorais aos vasos sanguíneos e o subsequente desenvolvimento de metástases é uma relação dose-dependente e envolve mecanismos genéticos e barreiras imunológicas (SUGARBAKER *et al*,1979).

- INVASÃO PERINEURAL.

O envolvimento de vasos linfáticos ligados ao perineuro e ao endoneuro foi descrito por ERNST(1905).

Por definição, quando um tumor invade o espaço perineural pode se estender longitudinal e radialmente pelos planos dos tecidos que apresentam uma menor resistência (LARSON & RODIN, 1966).

A invasão perineural descrita pelos patologistas nos espécimes cirúrgicos está relacionada com um aumento da incidência de recidivas locais e regionais e, portanto, uma diminuição da sobrevida (GOEPFERT *et al*,1984 ; SOO, 1986 ; FIERSON & COOPER, 1986).

Para outros autores há discordância da relação da invasão perineural com o potencial metastático do tumor (FIERSON & COOPER, 1986) .

Histologicamente, a invasão perineural não afeta o nervo, mas o seu suprimento sanguíneo, resultando em edema, desmielinização e infarto de um segmento do nervo. A invasão perineural poderá ser nas proximidades do tumor ou se estender mais distante, ao longo do trajeto do nervo, comprometendo a margem cirúrgica (GOEPFERT *et al*,1984).

A invasão perineural é um sinal histológico de agressividade tumoral em tumores de cavidade oral e parece não estar relacionado ao tamanho do tumor primário (SOO, 1986).

Para outros autores há uma discordância sobre a possibilidade da invasão perineural estar correlacionada com a sobrevida e o potencial metastático do tumor (FIERSON & COOPER, 1986).

- FATORES RELACIONADOS AOS LINFONODOS .

A presença de linfonodos comprometidos é um parâmetro importante para o prognóstico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. A presença de um linfonodo positivo pode diminuir a sobrevida em até 50 %. O tamanho das metástases linfonodais é descrito em cm e segue critérios da AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (1997).

A extensão da doença linfonodal ocasionalmente não está relacionada ao tamanho do tumor primário , podendo algumas vezes estar o tumor primário oculto. A incidência de carcinoma em linfonodos clinicamente negativos varia de 15% a 38%, e o número de linfonodos histologicamente envolvidos e que estariam clinicamente negativos pode chegar a 33 % (MAMIELLE *et al*, 1994). Acredita-se que linfonodos menores que 2,0 mm possam apresentar micrometástases e até extensão extracapsular (AUZAI *et al*, 1995).

Outros autores relacionaram também a presença de linfonodos positivos com as metástases à distância (LEEMANS *et al*, 1993; KALNIMS *et al*, 1977).

- MARGENS CIRÚRGICAS.

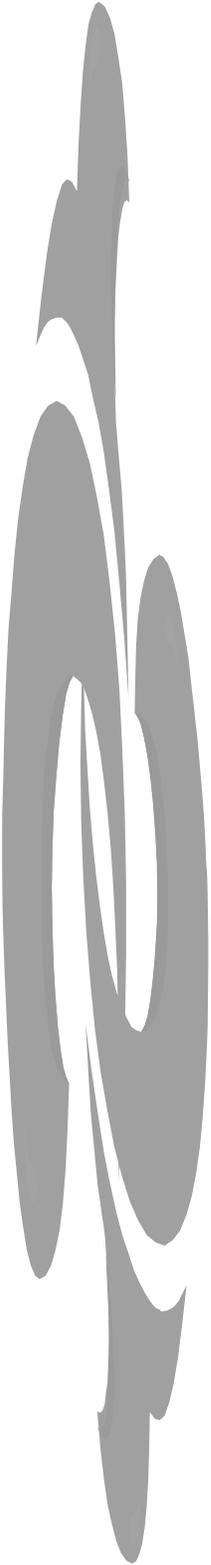
Categoricamente não existe um número mágico para aplicar-se na ressecção de um tumor em cavidade oral, isto depende de cada sítio anatômico (HARRISON, 1993).

Autores como JONHSON (1997), descrevem como margens cirúrgicas mínimas para a cirurgia oncológica 0,8 a 1,0 cm, outros autores como BYRES (1978), descrevem como margens mínimas 2,0 cm.

A definição de margens escassas são aquelas mensuradas pelos patologistas com valores menores de 5mm ,e margens positivas são aquelas, descritas pelos patologistas, com a presença de displasia severa, carcinoma *in situ*, leucoplasia e carcinoma invasivo junto à borda do tumor.

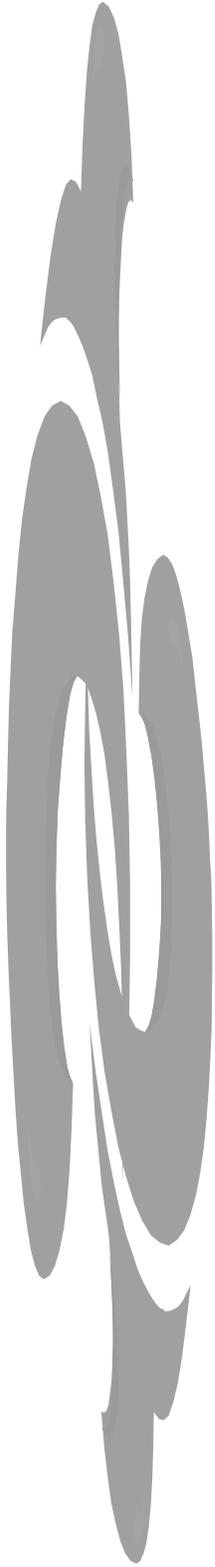
Para ZIESKELS *et al* (1986), LEEMANS *et al* (1990), SMEELE *et al* (2000), as margens positivas pioram o prognóstico nos pacientes com estádios III e IV, levando a uma maior incidência de recidiva local.

SCHOOL *et al* (1986), encontrou 20% de margens positivas para tumores T1 e T2 com um aumento na frequência de recidivas locais mesmo após ampliação das margens positivas.



2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação da sobrevida e recidivas locais e regionais em pacientes com carcinomas de células escamosas de língua oral e do assoalho da boca , realizada retrospectivamente. Os parâmetros analisados foram os fatores clínicos e anatomo- patológicos.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO.

No período de janeiro de 1983 a janeiro de 1999, foram estudados 110 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de língua oral e da região do assoalho da boca, na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Para este estudo foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, relacionados abaixo, e selecionados somente 49 pacientes, os quais foram submetidos ao tratamento cirúrgico da lesão primária e da região cervical.

- Critérios de inclusão:

- 1- Tumores somente da língua oral e do assoalho da boca com ou sem invasão de mandíbula.
- 2- Estádios precoces e avançados (I a IV A).
- 3- Exclusivamente carcinoma de células escamosas.
- 4- Todos os pacientes com esvaziamento cervical concomitante ao tratamento da lesão primária.
- 5- Sem tratamento neoadjuvante.
- 6- Operados pela equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Unicamp.
- 7- Clinicamente sem metástases à distância no estadiamento inicial.
- 8- Clinicamente desde NO a N2c no estadiamento inicial.

- Critérios de exclusão:

- 1- Tumores síncronos no estágio inicial.
- 2- Outras topografias anatômicas.
- 3- Cirurgias realizadas por outra equipe.
- 4- Pacientes submetidos a tratamento neoadjuvante.
- 5- Esvaziamento cervical em tempo cirúrgico diferente ao da lesão primária.

6- Estádio IVB e IVC (enviados para tratamento com quimioterapia e radioterapia).

7- Metástase à distância.

8- Segundo primário concomitante ao diagnóstico inicial..

- EXAMES FÍSICO E SUBSIDIÁRIOS.

Os pacientes foram submetidos ao exame físico completo, geral e especial da região de cabeça e pescoço, detalhando-se a lesão primária segundo a localização, tamanho do tumor primário, extensão do tumor a áreas vizinhas e documentação por escrito e gráfica dos tumores primários e dos linfonodos cervicais.

Os pacientes foram classificados de acordo com a classificação TNM-UICC de 1997 (anexo IV).

Para o estadiamento de todos os pacientes incluímos exames subsidiários tais como: enzimas hepáticas, Rx tórax e endoscopia digestiva alta, que são rotina no pré- operatório em nossa disciplina. No caso de sintomas sugestivos de metástases sistêmicas, outros exames foram realizados, mas os pacientes foram excluídos do estudo.

- ANÁLISE HISTOLÓGICA.

Após a biópsia prévia da lesão primária , todos os pacientes foram submetidos a ressecção do tumor primário combinado com o esvaziamento cervical.

Todas as peças cirúrgicas foram enviadas para o departamento de anatomia patológica para análise dos fatores histológicos em estudo, tais como: invasão perineural, invasão vascular, tamanho do tumor primário, grau de diferenciação celular, número de linfonodos encontrados no esvaziamento cervical, espessura tumoral, infiltrado inflamatório peritumoral, extensão extracapsular e margens cirúrgicas.

- SEGUIMENTO.

Os pacientes foram acompanhados em regime ambulatorial por um período de 2 meses a 124 meses, com uma média de 23,9 meses , repetindo-se os exames subsidiários do pré-operatório e o exame físico completo, geral e de cabeça e pescoço .

- DADOS CLÍNICOS GERAIS E ANATOMOPATOLÓGICOS.

Os dados de identificação dos pacientes e os dados clínicos e anatomopatológicos estão sumariados nos anexos I, II,III.

3.2. VARIÁVEIS ESTUDADAS.

Fatores prognósticos relacionados ao paciente.

Os fatores prognósticos estudados ligados ao paciente incluíram na análise a idade, o sexo, a presença do hábito do tabagismo e do etilismo, estágio clínico e localização do tumor primário.

As informações com estes fatores foram coletadas dos prontuários dos pacientes e as anotações colocadas em um protocolo de investigação que está no anexo I.

Foram considerados tabagistas os pacientes com história de consumo de 5 a 10 cigarros ao dia, e etilista, os pacientes com história de ingestão de 2 doses de bebida alcoólica por dia.

Sexo / idade.

Quarenta e quatro pacientes eram do sexo masculino(89,8%) e cinco do sexo feminino (10,2%). A idade variou de 42 a 78 anos, com uma média de 56,8 anos. A média de idade para o sexo masculino foi de 55,0 anos, e para o sexo feminino,61,4 anos.

Tabela 1: Faixa etária da população do estudo.

| DÉCADA | ANOS | NÚMERO | % |
|--------|-------|--------|------|
| Quarta | 30-39 | 2 | 4,08 |
| Quinta | 40-49 | 11 | 22,4 |
| Sexta | 50-59 | 15 | 30,6 |
| Sétima | 60-69 | 14 | 28,5 |
| Oitava | 70-79 | 7 | 14,3 |

Tabagismo e etilismo.

Na distribuição da população de estudo o fator tabagismo estava freqüente em seis pacientes, (12,2%) e a associação tabagismo e etilismo em 31 pacientes, (71,4%). O etilismo exclusivo não foi encontrado em nossa casuística e 12 pacientes não tinham hábitos nocivos.

Sinais e sintomas.

Dor foi a sintomatologia predominante (49 pacientes, 100%) seguidos da presença de emagrecimento em 10 pacientes (20,40%), sangramento oral em cinco pacientes (10,20%) e queixa de nódulo cervical em três pacientes (6,12%); no entanto, no exame físico, 19 pacientes apresentaram linfonodos clinicamente positivos. A variação do intervalo de tempo do aparecimento dos sintomas foi de 1 mês a 12 meses, com uma média de 4.40 meses.

Localização clínica dos tumores primários.

A tabela abaixo discrimina a localização clínica dos tumores primários.

Tabela 2: Localização do tumor primário.

| LOCALIZAÇÃO | NÚMERO | PORCENTAGEM |
|---------------------------|---------------|--------------------|
| Língua | 21 | 42,8 |
| Assoalho da boca | 12 | 24,4 |
| Língua + assoalho da boca | 16 | 32,6 |

Estádio dos tumores primários.

Para o estadiamento dos pacientes utilizaram-se os critérios da classificação dos tumores malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer (UICC), como segue na tabela 3, abaixo:

Tabela 3a: Localização do tumor primário X Estádio.

| LOCALIZAÇÃO | Nº DE PACIENTES | ESTÁDIO | CTNM |
|--------------------|------------------------|----------------|-------------|
| Língua | 4 | I | T1N0M0 |
| | 8 | II | T2N0M0 |
| | 1 | III | T1N1M0 |
| | 2 | III | T2N1M0 |
| | 3 | III | T3N0M0 |
| | 1 | III | T3N1M0 |
| | 1 | IV | T4N0M0 |
| | 1 | IV | T4N1M0 |

Tabela 3b: Localização do tumor primário X Estádio.

| LOCALIZAÇÃO | Nº DE PACIENTES | ESTÁDIO | CTNM |
|--------------------|------------------------|----------------|-------------|
| Assoalho da boca | 2 | I | T1N0M0 |
| | 2 | II | T2N0M0 |
| | 1 | III | T1N1M0 |
| | 1 | III | T2N1M0 |
| | 1 | III | T3N0M |
| | 3 | IV | T4N0M0 |
| | 2 | IV | T4N1M0 |

Tabela 3c: Localização do tumor primário X Estádio.

| LOCALIZAÇÃO | Nº DE PACIENTES | ESTÁDIO | CTNM |
|---------------------------|-----------------|---------|---------|
| Língua + assoalho da boca | 1 | I | T1N0M0 |
| | 3 | II | T2N0M0 |
| | 3 | III | T3N1M0 |
| | 1 | IV | T3N2aM0 |
| | 2 | IV | T4N0M0 |
| | 3 | IV | T4N1M0 |
| | 2 | IV | T4N2aM0 |
| | 1 | IV | T4N2bM0 |

Tratamento cirúrgico.

Os pacientes estudados foram submetidos ao tratamento da lesão primária e da região cervical no mesmo ato cirúrgico, baseando-se no sistema TNM –UICC, sumariados nas tabelas abaixo.

As tabelas abaixo discriminam os tipos de cirurgia para o tratamento do tumor primário e os tipos de esvaziamento cervical.

Tabela 4: Ressecção cirúrgica da lesão primária.

| CIRURGIA | N. PACIENTES | % |
|-------------------------|--------------|------|
| Glossectomia parcial | 15 | 30,6 |
| Hemiglossectomia | 11 | 22,4 |
| Glossectomia near total | 1 | 2,0 |
| Ressecção pull through | 10 | 20,4 |
| Ressecção comando | 12 | 24,4 |

Tabela 5: Esvaziamento cervical.

| ESVAZIAMENTO CERVICAL | UNILATERAL N.(%) | BILATERAL N.(%) |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| ESOH | 28 (57,1) | 4 (8,1) |
| ECS | 2 (4,0) | 0 |
| ECRM | 7 (14,2) | 0 |
| ECR | 9 (18,3) | 1 (2,0) |

Terapêutica complementar.

Radioterapia complementar pós-operatória foram realizadas em 36 pacientes (73,4 %), com as seguintes indicações :

Margens positivas, encontradas em 10 pacientes (20,4%).

Margens escassas, encontradas em 14 pacientes (28,5%).

Na presença de linfonodos positivos e com extensão extracapsular, encontradas em 7 pacientes (14,2%).

Na presença de 1 linfonodo positivo no esvaziamento cervical, em 6 pacientes (12,2%).

Na presença de mais de 1 linfonodo positivo, encontrado no esvaziamento cervical, em 10 pacientes (20,4 %) .

Fatores prognósticos relacionados ao tumor primário e às recidivas cervicais.

Os fatores prognósticos estudados ligados ao tumor primário, foram sua localização, tipo de lesão tumoral , grau de diferenciação celular, espessura tumoral, invasão vascular, invasão perineural, infiltrado inflamatório peritumoral e margens cirúrgicas.

Os fatores prognósticos analisados com relação às metástases ganglionares foram: o número de linfonodos encontrados no esvaziamento cervical e a presença de extensão extra- capsular nestes.

Tipo de lesão do tumor primário.

A tabela abaixo mostra os tipos de lesão do tumor primário.

Tabela 6: Tipo de lesão tumoral.

| TIPO DE LESÃO | N. PACIENTES | % |
|----------------------|---------------------|----------|
| Ulcerada | 34 | 69,4 |
| Infiltrativa | 15 | 30,6 |

Espessura tumoral.

A espessura tumoral foi mensurada pelo departamento de patologia do HC-UNICAMP, e dividida em três grupos: 0-4 mm, 4-8 mm e acima de 8 mm, como descritos na tabela abaixo:

Tabela 7: Espessura tumoral da lesão primária.

| ESPESSURA TUMORAL | 0 – 4 mm | 4 – 8 mm | + 8 mm |
|--------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| N. PACIENTES | 19 | 10 | 20 |
| % | 38,7 | 20,4 | 40,8 |

-Invasão perineural, invasão vascular e infiltrado inflamatório peritumoral.

Os resultados obtidos da análise do protocolo histopatológico dos fatores acima seguem-se nas tabelas 8 e 9 .

Tabela 8: Invasão perineural e vascular.

| TIPO DE INVASÃO | PRESENTE | AUSENTE |
|------------------------|-----------------|----------------|
| | N (%) | N (%) |
| Perineural | 23 (46,9) | 26 (53,0) |
| Vascular | 10 (20,4) | 39 (79,6) |

Tabela 9: Infiltrado inflamatório peritumoral.

| TIPO DE INVASÃO | LEVE | MODERADO | INTENSO |
|-------------------------|------------|------------|-----------|
| | N (%) | N (%) | N (%) |
| Infiltrado inflamatório | 22 (44,9) | 22 (44,9) | 5 (10,2) |

Margens cirúrgicas.

As margens cirúrgicas foram descritas microscopicamente em positivas quando eram encontradas células tumorais ao redor do espécime cirúrgico; escassa , quando havia células tumorais muito próximas às margens cirúrgicas (menor que 5mm); e negativas, quando não havia células tumorais junto às margens cirúrgicas (distância da margem de 10mm).

Os resultados estão relacionados na tabela abaixo.

Tabela 10: Margens cirúrgicas X tumor primário.

| TUMOR PRIMÁRIO | N.(%) | MARGENS CIRÚRGICAS | N.(%) |
|---------------------------|-------------|--------------------|-----------|
| Língua | 21 (42,8) | Negativa | 12 (24,4) |
| | | Escassa | 5 (14,2) |
| | | Positiva | 4 (8,1) |
| Assoalho da boca | 12 (24,4) | Negativa | 4 (8,1) |
| | | Escassa | 6 (10,2) |
| | | Positiva | 2 (6,1) |
| Língua + assoalho da boca | 16 (32,6) | Negativa | 7 (14,2) |
| | | Escassa | 6 (12,2) |
| | | Positiva | 3 (6,1) |

Grau de diferenciação celular.

No grau de diferenciação celular seguimos a classificação de BRODERS (1920). Encontramos no grau I, ou tumores bem diferenciados, 11 pacientes (22,4 %) , no grau II, ou tumores moderadamente diferenciados, 36 pacientes (73,4 %), e para o grau III, ou tumores pouco diferenciados, encontramos dois pacientes (4,08 %).

Tabela 11: Grau de diferenciação celular X localização do tumor primário.

| TUMOR PRIMÁRIO | N.(%) | GRAU DE DIFERENCIAÇÃO | N. (%) |
|---------------------------|-------------|----------------------------|------------|
| Língua | 21 (42,8) | Bem diferenciado | 6 (12,2) |
| | | Moderadamente diferenciado | 15 (30,6) |
| | | Pouco diferenciado | 0 |
| Assoalho da boca | 12 (24,4) | Bem diferenciado | 2 (4,0) |
| | | Moderadamente diferenciado | 10 (20,4) |
| | | Pouco diferenciado | 0 |
| Língua + assoalho da boca | 16 (32,6) | Bem diferenciado | 3 (6,1) |
| | | Moderadamente diferenciado | 11 (22,4) |
| | | Pouco diferenciado | 2 (4,0) |

Classificação pN em relação à localização do tumor primário.

A relação de linfonodos encontrados no anatomopatológico e a localização do tumor primário estão descritas na tabela abaixo :

Tabela 12: Relação do n.º de linfonodos do esvaziamento cervical X localização do tumor primário.

| TUMOR PRIMÁRIO | N.(%) | LN - / LN+ | N- / N+ PACIENTES (%) |
|---------------------------|------------|------------|----------------------------|
| Língua | 21(42,8) | N0 | 14 / 28,5 |
| | | N1 | 0 |
| | | N+1 | 7 / 14,2 |
| Assoalho da boca | 12 (24,4) | N0 | 11 / 22,4 |
| | | N1 | 1 / 2,0 |
| | | N+1 | 0 |
| Língua + assoalho da boca | 16 (32,6) | N0 | 6 /12,2 |
| | | N1 | 5 /10,2 |
| | | N+1 | 5 /10,2 |

Extensão extracapsular.

Abaixo na tabela 13 estão descritos os linfonodos com extensão extracapsular, encontrados somente em 07 pacientes (14,2 %).

Tabela 13: Extensão extracapsular X TNM X tumor primário.

| PACIENTES | N. LINFONODOS | C TNM | TUMOR PRIMÁRIO |
|------------------|----------------------|--------------|-----------------------|
| 1 | 07 | T2N2M0 | Língua + assoalho |
| 2 | 01 | T3N1M0 | Língua + assoalho |
| 3 | 05 | T2N2M0 | Língua |
| 4 | 01 | T2N1M0 | Língua + assoalho |
| 5 | 01 | T3N1M0 | Língua + assoalho |
| 6 | 02 | T2N1M0 | Língua |
| 7 | 04 | T4N1M0 | Língua + assoalho |

3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA.

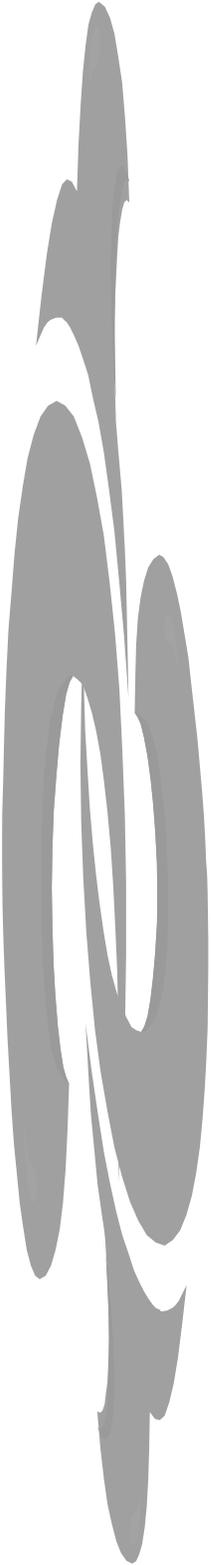
Dividimos os dados estudados em variáveis quantitativas e qualitativas. As variáveis quantitativas foram: idade, espessura tumoral , número de linfonodos, recidiva local e recidiva ganglionar.

As variáveis qualitativas foram: localização do tumor primário, invasão perineural, invasão vascular, estágio, tabagismo, etilismo, sexo, grau de diferenciação celular e extensão extracapsular nos linfonodos positivos do esvaziamento cervical.

Utilizaram-se para análise estatística dos dados descritos no anexo II os métodos de Fisher e qui quadrado, para verificação da existência ou não da associação entre as variáveis qualitativas, quando as frequências esperadas eram menores do que cinco ou quando o número da amostra era pequeno, evitando-se distorções da significância estatística.

Para as variáveis quantitativas utilizou-se a análise da variância (Anova), quando a comparação envolvia mais que dois grupos e o teste de Mann-Whitney, quando na análise esta comparação envolvia somente dois grupos. O nível de significância adotado em todos os casos foi de 5%.

Outro método estatístico utilizado em nosso estudo para o cálculo da sobrevida foi a técnica de Kaplan Meier, que é um método não paramétrico e analisa a probabilidade de sobrevida de um determinado grupo em um período em meses.



4. RESULTADOS

4.1.SOBREVIDA E DADOS CLÍNICOS.

Sobrevida x tabagismo.

Encontramos o tabagismo como fator de risco principal para o sexo masculino em 93,1%. Dos pacientes que fumavam cinco (10,2 %) estão livres de doença e dois (4,0%) pacientes evoluíram para o óbito; e dos pacientes que fumavam e bebiam 17 pacientes (34,6 %) estão livres de doença e 18 (36,7 %) pacientes evoluíram para o óbito.

A análise estatística com relação à sobrevida e o tabagismo não demonstrou relação de significância, com um $p=0,26$.

Sobrevida x etilismo.

Trinta e cinco pacientes (79,54%) eram etilistas, todos do sexo masculino, e nossa análise estatística mostrou uma tendência a influenciar a sobrevida final destes pacientes com valor de $p=0,06$.

Sobrevida x sexo x idade.

Houve predominância do sexo masculino, 44 pacientes (89,8 %), com uma idade média de 55,0 anos. Do sexo feminino encontramos cinco pacientes (10,2%), com uma idade média de 61,4 anos.

Dentre os 44 pacientes do sexo masculino, 22 (50 %) estão vivos e sem doença, quatro pacientes (9,0 %) estão vivos e com doença e 18 (40,9 %) pacientes evoluíram para o óbito.

Com relação ao sexo feminino, dos cinco pacientes três (60 %) estão livres de doença, nenhum paciente está vivo e com doença e dois (40 %) pacientes evoluíram para o óbito.

Em nossa análise estatística não houve significância na influência sobre a sobrevida para ao sexo com um valor de $p = 0,75$.

A idade dos pacientes foi dividida em dois grupos: acima de 60 anos com 18 (36,7%) pacientes, e abaixo de 60 anos, com 31 (63,2%) pacientes.

O maior número de pacientes que evoluíram para o óbito encontrava-se na faixa etária de menos de 60 anos (45,1%); com uma sobrevida livre de doença, 48,3 %; para os pacientes com mais de 60 anos, encontramos uma sobrevida livre de doença de 55 % (10 pacientes) e uma frequência de óbito em seis pacientes (33,3 %).

A análise estatística não foi significativa para a sobrevida e a idade com um $p=0,904$.

Sobrevida x TNM.

Na nossa casuística encontramos sete pacientes (14,3%) com o estágio I, 13 (26,5%) com o estágio II, 13 (26,5%) com o estágio III e 16 (32,6%) com o estágio IV.

A relação de óbitos encontrada para cada estágio foi: para o estágio I, três pacientes (6,1%), para o estágio II, um paciente (2,0%), para o estágio III, cinco pacientes (10,2%) e para o estágio IV, 10 pacientes (20,4%).

O número de pacientes livres de doença encontrado para cada estágio foi: três (6,1%) para o estágio I, 10 (20,4%) para o estágio II, sete (14,2%) para o estágio III e seis (12,2%) para o estágio IV.

A análise estatística não mostrou em nossos dados significância do estágio em relação à sobrevida como um fator isolado, com um valor de $p=0,14$.

Sobrevida x localização do tumor primário.

Dos pacientes com tumores localizados na língua oral, 12 (24,4%) estão livres de doença e seis (12,2%) pacientes evoluíram para o óbito.

Dos pacientes com tumores localizados no assoalho da boca, seis (12,2%) estão livres de doença e seis (12,2%) pacientes evoluíram para o óbito.

Dos pacientes com tumores em que a lesão invadia tanto a língua como o assoalho da boca, encontramos sete (14,2 %) livres de doença e oito (16,3 %) evoluíram para o óbito durante o seguimento ambulatorial.

A análise estatística não foi significativa para a sobrevida e a localização do tumor primário, com um valor de $p=0,31$.

Sobrevida x tipo de lesão.

As lesões encontradas em nossa casuística foram as ulceradas e as infiltrativas respectivamente em 15 pacientes (30,6%) e em 34 pacientes (69,4 %).

A relação de óbito e os tipos de lesões foi de 44,1 % para as lesões ulceradas e de 66,6 % para as lesões infiltrativas.

O número de pacientes livres de doença foi de 16 (32,6 %) pacientes para as lesões ulceradas e de 09 (18,3%) pacientes para as lesões infiltrativas.

A análise estatística mostrou um valor de $p=0,48$ para a sobrevida.

Tabela 14: Resumo da análise de multivariáveis da sobrevida X fatores clínicos.

| Fator clínico | Valor de p |
|---------------------------------|-------------------|
| Tabagismo | 0,26 |
| Etilismo | 0,06 |
| Sexo | 0,75 |
| Idade | 0,90 |
| TNM | 0,14 |
| Localização do tumor primário | 0,31 |
| Tipo de lesão do tumor primário | 0,49 |

Análise de sobrevida global .

A sobrevida global no método de Kaplan Meier foi controlada para cada uma das variáveis clínicas e anatomopatológicas.

Em nossas análise não encontramos diferenças estatisticamente significativas quanto à sobrevida e os fatores clínicos, como: idade, sexo, tabagismo, etilismo (figuras 2 a 6 em anexo).

Quanto ao estadiamento clínico observou-se que os pacientes com os estádios II e IV não apresentaram diferença estatística, isto é, com curvas de sobrevida semelhantes , mas para os estádios I e IV houve uma diferença de sobrevida demonstrada na curva (figura 7), mas também não conseguimos obter significância estatística.

A tabela 15 abaixo mostra um resumo da análise de sobrevida global X fatores clínicos.

Tabela 15: Resumo da sobrevida global X fatores clínicos.

| VARIÁVEL | SOBREVIDA | ERRO | INTERVALO | VALOR P |
|---------------------|-----------|---------|------------|---------|
| | MESES | PRADRÃO | CONFIANÇA | |
| Idade -60anos | 42,3 | 5,21 | 32,2- 52,6 | 0,84 |
| +60 anos | 45,3 | 10,01 | 25,7- 64,9 | |
| Sexo fem | 34,0 | 9,12 | 16,1- 51,8 | 0,47 |
| masc | 44,7 | 5,40 | 34,1- 55,3 | |
| Tabagismo + | 42,3 | 5,49 | 31,6- 53,1 | 0,53 |
| - | 50,3 | 9,58 | 31,5- 69,1 | |
| Etilismo + | 43,1 | 6,38 | 30,6- 55,7 | 0,84 |
| - | 44,1 | 6,36 | 31,6- 56,6 | |
| Tabagismo +etilismo | 43,1 | 6,38 | 30,6- 55,7 | 0,84 |
| Estádio I | 36,0 | 8,61 | 19,1- 52,8 | 0,41 |
| II | 36,2 | 4,87 | 26,7- 45,8 | |
| III | 41,8 | 9,24 | 23,7- 59,9 | |
| IV | 54,1 | 11,84 | 30,9- 77,3 | |

4.2. RECIDIVA LOCAL E DADOS CLÍNICOS.

Recidivas locais x sexo x idade.

Em nossa casuística encontramos para o fator sexo uma frequência de recidiva local em oito pacientes (18,1 %), para o sexo masculino, e uma frequência de recidiva local em um paciente (20,0 %), para o sexo feminino.

A frequência de recidiva local foi de 19,3% (seis pacientes) para a idade menor que 60 anos e de 16,6 % (três pacientes) para a idade maior que 60 anos.

As relações dos fatores idade e sexo com as recidivas locais não apresentaram influência na análise dos dados com um valor de $p=0,484$ para idade e um $p= 0,65$ para o sexo.

Recidiva local x tabagismo.

Não encontramos relação com o fator tabagismo e a presença de recidivas locais, com um valor de $p= 0,69$, em sete (14 ,2%) pacientes.

Recidiva local x etilismo.

Dos 49 pacientes estudados, 42 (85,7 %) pacientes ingeriam bebidas alcoólicas, com uma taxa de recidiva local em seis (14,2%) pacientes, e com um valor de $p = 0,55$.

Recidiva local x TNM.

Encontramos nos estádios de I a IV os seguintes dados descritos na tabela 16 :

Tabela 16: Recidiva local x TNM.

| Recidiva local | I | II | III | IV |
|----------------|------------|-------------|------------|-----------|
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Sim | 2 (28,5) | 1(7,6) | 0 | 6 (37,5) |
| Não | 5(7 1,4) | 12 (92,3) | 13 (100) | 10 (62,5 |

No estágio clínico encontramos uma significância estatística principalmente para o estágio IV, com $p=0,04$ para as recidivas locais.

Recidiva local x tipo de lesão.

Não foi encontrada a relação com o fator tipo de lesão tumoral do tumor primário e a recidiva local, com um valor de $p=0,56$.

Recidiva local x localização do tumor primário.

Para localização do tumor primário na língua oral encontramos para quatro pacientes (19,0 %) com recidiva local; para o assoalho da boca, encontramos um paciente 01 (8,3 %) com recidiva local, e para tumoração que envolvia ambos os sítios anatômicos encontramos quatro pacientes (25,0 %) com recidiva local.

A análise de p foi de 0,52.

Tabela 17: Resumo da análise de multivariáveis X recidiva local X fatores clínicos.

| Fator clínico | Valor de p |
|---------------------------------|-------------------|
| Tabagismo | 0,69 |
| Etilismo | 0,55 |
| Sexo | 0,65 |
| Idade | 0,48 |
| TNM | 0,04 |
| Localização do tumor primário | 0,52 |
| Tipo de lesão do tumor primário | 0,56 |

4.3. RECIDIVA REGIONAL E DADOS CLÍNICOS.

Recidiva regional x sexo x idade.

Nos pacientes com uma média de idade acima de 60 anos, encontramos uma frequência de recidiva regional em quatro pacientes (22,2%); e para os pacientes com idade inferior a 60 anos, encontramos uma frequência de recidiva regional em três pacientes (9,6%), mas sem relação estatística prognóstica, com um $p=0,462$.

Com relação ao sexo masculino, haviam seis pacientes (13,6%) com recidiva regional, e com relação ao sexo feminino, encontramos um paciente (20,0%) com recidiva regional. O valor de $p=0,55$ não é significativo.

Recidiva regional x tabagismo.

Quatro pacientes fumantes (57,1%) apresentaram recidivas regionais, com um valor de $p=0,37$ não significante .

Recidiva regional x etilismo.

No caso do fator etilismo encontramos recidiva regional em dois pacientes (4,2%), com $p=0,07$ não demonstrando relação prognóstica.

Recidiva regional x TNM.

Para o estágio I não ocorreram recidivas regionais, para o estágio II e III três pacientes (23,0%), apresentaram recidiva regional, e para o estágio IV um paciente (6,2 %) apresentou recidiva regional. O valor de $p=0,30$ não demonstrou sensibilidade para as recidivas regionais e o TNM.

Recidiva regional x localização da tumoração primária.

Nas lesões localizadas na língua oral dois pacientes (9,5%) apresentaram recidiva regional; na região do assoalho da boca encontramos dois pacientes (16,6%) com recidiva regional, e para as lesões localizadas nos dois sítios anatômicos encontramos três pacientes (18,7 %) com recidivas regionais, com um valor de $p =0,70$.

Recidiva regional x tipo de lesão.

Só encontramos recidiva regional nas lesões ulceradas e em sete pacientes (20,5%), com um valor de $p=0,62$, não significante.

A tabela abaixo mostra um resumo da recidivas regionais e os fatores clínicos.

Tabela 18: Resumo da análise de multivariáveis X recidiva regional X fatores clínicos.

| Fator clínico | Valor de p |
|---------------------------------|-------------------|
| Tabagismo | 0,37 |
| Etilismo | 0,07 |
| Sexo | 0,55 |
| Idade | 0,46 |
| TNM | 0,30 |
| Localização do tumor primário | 0,70 |
| Tipo de lesão do tumor primário | 0,62 |

4.4. SOBREVIDA E DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

Sobrevida x grau de diferenciação celular.

Encontramos em nosso estudo 11 pacientes (22,4%) com tumores bem diferenciados, 36 pacientes (73,4%) com tumores moderadamente diferenciados e dois pacientes (4,0%) com tumores pouco diferenciados. Com relação ao grau de diferenciação celular e à sobrevida observamos que somente um paciente (2,04 %) está vivo e com doença.

A análise de $p= 0,09$ não foi significante para a relação sobrevida e grau de diferenciação celular.

A relação de óbito e de pacientes livres de doença estão descritas na tabela 19 abaixo:

Tabela 19: Sobrevida x grau de diferenciação celular.

| Grau de diferenciação | Livres de doença | Óbito |
|-----------------------------|------------------|-------------|
| | N. (%) | N. (%) |
| Bem diferenciados | 8 (72,7) | 3 (27,2) |
| Moderadamente diferenciados | 17 (47,2) | 16 (44,4) |
| Pouco diferenciados | 0 | 1 (50) |

Sobrevida x espessura tumoral.

Na espessura tumoral entre o intervalo de 0-4mm, encontramos 11 (57,8 %) pacientes livres de doença, dois pacientes (4,08%) vivos e com doença e três pacientes (15,7%) que evoluíram para o óbito.

No intervalo de 4-8 mm de espessura tumoral, encontramos cinco pacientes (50,0 %) livres de doença, um paciente vivo e com doença e sete pacientes (70,0 %) que evoluíram para o óbito.

No intervalo acima de 8 mm de espessura tumoral encontramos nove pacientes (45,0 %) livres de doença, um paciente (2,04%) vivo e com doença e 10 pacientes (50,0%) que evoluíram para o óbito.

A análise de $p=0.04$ confirma os dados da literatura.

Sobrevida x invasão tumoral vascular.

Dos 10 pacientes (20,4 %) que apresentavam invasão tumoral vascular, quatro pacientes (40,0 %) estão livres de doença, três pacientes (30 %) estão vivos e com doença e quatro pacientes (40 %) evoluíram para o óbito.

Dos 39 (79,6%) pacientes sem invasão tumoral vascular, 21 pacientes (53,8%) estão livres de doença, um paciente (2,5%) está vivo e com doença e 16 pacientes (41,0 %) evoluíram para o óbito.

Na análise, obtivemos o valor de $p=0,28$.

Sobrevida x invasão perineural.

Em nossa casuística encontramos um total de 23 pacientes (46,9%) com a presença de invasão perineural no exame histopatológico da peça cirúrgica do tumor primário, sendo que oito pacientes (34,7%) estão livres de doença, dois pacientes (8,6%) estão vivos e com doença e 13 pacientes (56,5%) evoluíram para o óbito.

Dos 26 pacientes (53,0%) sem invasão perineural na peça cirúrgica do tumor primário encontramos 17 pacientes (65,3%) livres de doença, dois pacientes (7,6%) vivos e com doença e sete pacientes (26,9 %) que evoluíram para o óbito.

A análise estatística mostrou um $p=0,07$ para sobrevida não sendo significante.

Sobrevida x infiltrado inflamatório peritumoral.

Dividimos a presença do processo inflamatório peritumoral da lesão primária em: leve, moderado e intenso. Encontramos um total de 22 pacientes (44,8%) com infiltrado inflamatório leve e moderado, respectivamente, e cinco pacientes (10,2%) com infiltrado inflamatório intenso.

A análise estatística demonstrou um valor de $p = 0,25$.

A sobrevida com relação ao processo inflamatório peritumoral resume-se à tabela 20 abaixo :

Tabela 20: Sobrevida X processo inflamatório peritumoral.

| Processo inflamatório | N.Pacientes | Sobrevida livres de doença | Óbito |
|-----------------------|-------------|----------------------------|-------------|
| | | N (%) | N. (%) |
| Leve | 22 | 14 (63,6) | 5 (22,7) |
| Moderado | 22 | 9 (40,9) | 12 (54,5) |
| Intenso | 05 | 2 (40) | 3 (60) |

Para o infiltrado inflamatório leve encontramos três pacientes (13,6 %) vivos e com doença; para o infiltrado inflamatório moderado encontramos um paciente (4,5 %) vivo e com doença, e para o infiltrado inflamatório intenso não encontramos pacientes vivos e com doença.

Sobrevida x margens cirúrgicas.

As margens cirúrgicas do tumor primário foram estudadas em todas as peças cirúrgicas e classificadas como positivas em 10 pacientes (20,40%), escassa em 16 pacientes (32,65%) e negativa em 23 pacientes (46,93%).

Com relação às margens cirúrgicas positivas quatro pacientes (44,4%) estão vivos e sem doença, nenhum paciente está vivo e com doença e seis pacientes (66,6%) evoluíram para o óbito.

Com relação às margens escassas encontramos nove pacientes (52,9%) vivos e sem doença, um paciente (5,8%) vivo e com doença e sete pacientes (41,1%) evoluíram para o óbito.

E para às margens negativas encontramos 12 pacientes (52,1%) vivos e sem doença, quatro pacientes (17,3%) pacientes vivos e com doença e sete pacientes (30,4%) pacientes evoluíram para o óbito.

A análise de $p=0,10$ não demonstrou relação de significância.

Sobrevida x número de linfonodos encontrado no esvaziamento cervical x extensão extracapsular.

Em nossas pesquisas encontramos 31 pacientes (63,2 %), no esvaziamento cervical, com linfonodos pN0 ,seis pacientes (12,2%) tinham um linfonodo pN1, e 12 (24,4%) tinham múltiplos linfonodos p N2.

Dos pacientes sem linfonodo positivo 18 (58,0 %) estão vivos e sem doença, um (3,2%) está vivo e com doença e 11 (35,4%) evoluíram para o óbito.

Dos pacientes com um único linfonodo positivo, quatro (66,6%) estão vivos e sem doença, um (16,6 %) está vivo e com doença e um (16,6 %) paciente evoluiu para o óbito.

Com relação aos pacientes com múltiplos linfonodos positivos dois (16,6%) estão vivos e sem doença, dois (16,6%) estão vivos e com doença e oito (66,6%) evoluíram para o óbito. A análise estatística foi significativa, com valor de $p=0,01$.

Dentre os linfonodos positivos encontrados no esvaziamento cervical, em sete pacientes (14,2%) havia associação com a extensão extracapsular, principalmente naqueles com múltiplos linfonodos, sendo que um paciente (14,2%) está vivo e sem doença, um (14,2%) está vivo e com doença e cinco (71,4 %) evoluíram para o óbito.

A análise estatística não demonstra relação prognóstica, com um $p=0,12$.

Tabela 21: Resumo da análise de multivariáveis x sobrevida x fatores anatomo patológicos.

| Fator | Valor p |
|-------------------------------|---------|
| Grau de diferenciação celular | 0,09 |
| Espessura tumoral | 0,04 |
| Invasão vascular | 0,28 |
| Invasão perineural | 0,07 |
| Infiltrado inflamatório | 0,68 |
| Margens cirúrgicas | 0,10 |
| Número de linfonodos | 0,01 |
| Extensão extracapsular | 0,12 |

Sobrevida global e fatores anatomopatológicos

Dentre as variáveis histopatológicas analisadas somente o processo inflamatório peri- tumoral ($p=0,02$) apresentou correlação estatisticamente significativa com a sobrevida global (Figura 13).

Os outros fatores histopatológicos não apresentaram significância com a sobrevida, como localização do tumor primário, tipo de lesão do tumor primário, invasão vascular, invasão perineural, espessura tumoral, grau de diferenciação celular, margens cirúrgicas, número de linfonodos e extensão extracapsular (figuras de 8 a 12 e de 14 a 17).

Quando analisados os grupos de recidiva local e de recidiva regional, o primeiro grupo apresentou maior sobrevida ($p= 0,004$) em relação ao segundo grupo ($p= 0,13$) (figuras 18 e 19).

A tabela abaixo mostra um resumo da análise estatística de Kaplan Meier com relação à sobrevida e aos fatores anatomopatológicos.

Tabela 22: Sobrevida global X fatores anátomo patológicos .

| VARIÁVEL | SOBREVIDA MESES | ERRO PADRÃO | INTERVALO CONFIANÇA | VALOR P |
|-----------------------|--------------------|-------------|------------------------|---------|
| Diferenciação | | | | |
| bem-diferenciado | 51,2 | 19,12 | 13,7-88,6 | 0,62 |
| moderadamente | 42,4 | 5,03 | 32,5-52,3 | |
| Margens | | | | |
| Margens negativas | 36,6 | 4,54 | 27,7-45,5 | 0,28 |
| Margens positivas | 60,6 | 17,64 | 26,0-95,2 | |
| Margens escassas | 43,8 | 8,71 | 26,7-60,9 | |
| Linfonodos | | | | |
| Zero | 41,5 | 5,15 | 31,4-51,6 | 0,28 |
| Um | 67,6 | 23,00 | 20,0-114,3 | |
| +de um | 36,6 | 9,60 | 17,9-55,6 | |
| Ext. extracapsular | | | | |
| Presente | 44,0 | 15,07 | 14,4-73,5 | 0,98 |
| Ausente | 43,3 | 5,23 | 33,1-53,6 | |
| Localização do tu | | | | |
| Língua | 37,8 | 5,54 | 26,9-48,7 | 0,43 |
| Assoalho | 57,4 | 10,46 | 36,9-77,9 | |
| Língua + assoalho | 42,2 | 10,30 | 21,9-62,4 | |
| Tipo de lesão | | | | |
| Ulcerada | 41,3 | 5,40 | 30,7-51,8 | 0,52 |
| Infiltrativa | 48,4 | 10,55 | 27,7-69,1 | |
| Invasão vascular | | | | |
| Presente | 41,8 | 9,21 | 23,6-59,8 | 0,88 |
| Ausente | 43,9 | 5,74 | 32,6-55,1 | |
| Invasão perineural | | | | |
| Presente | 43,2 | 8,36 | 26,9-59,6 | 0,93 |
| Ausente | 43,6 | 5,47 | 32,9-54,3 | |
| Processo inflamatório | | | | |
| Leve | 34,1 | 6,83 | 20,7-47,5 | 0,02 |
| Moderado | 56,7 | 7,08 | 42,8-70,6 | |
| Intenso | 24,6 | 6,36 | 12,2-37,1 | |
| Espessura tumoral | | | | |
| 0-4mm | 42,0 | 7,97 | 26,3-57,6 | 0,93 |
| 4-8mm | 47,0 | 14,00 | 20,4-75,3 | |
| +8mm | 42,6 | 6,27 | 30,3-54,9 | |

4.5. RECIDIVA LOCAL E DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

Recidiva local x grau de diferenciação celular.

Dos pacientes que apresentavam recidiva local, um (9,09%) tinha neoplasia bem diferenciada, oito (72,7%) tinham neoplasia moderadamente diferenciada e nenhum paciente apresentou neoplasia pouco diferenciada. A análise estatística não demonstrou relação prognóstica $p=0,48$.

Recidiva local x espessura tumoral.

Das análises dos tumores com espessuras entre 0-4 mm encontramos dois (10,5%) pacientes com recidiva local; entre 4-8 mm encontramos três (30,0%) com recidiva local e acima de 8 mm encontramos seis (30,0%) pacientes com recidiva local. A análise estatística foi de $p=0,33$.

Recidiva local x invasão vascular.

Dos pacientes que apresentavam invasão vascular na peça cirúrgica, dois pacientes (20,0%) tiveram recidiva local e dos pacientes que não apresentavam invasão vascular na peça cirúrgica seis (15,3%) tiveram recidiva local. A análise estatística demonstrou $p=0,59$.

Recidiva local x invasão perineural.

Dos pacientes com invasão perineural na peça cirúrgica, encontramos recidiva local em seis (26,0%). Nos pacientes sem invasão perineural, encontramos recidiva local em dois (7,6%). A análise estatística mostrou $p=0,06$ significativa.

Recidiva local x processo inflamatório peritumoral

Nos pacientes com a presença de processo inflamatório leve, a recidiva local ocorreu em quatro (18,1%); nos processos inflamatórios moderados encontramos três (13,6%) pacientes com recidiva local, e nos casos intensos havia dois (40,0%) pacientes com recidiva local. Na análise estatística não houve significância, com um $p=0,25$.

Recidiva local x margens cirúrgicas.

A recidiva local ocorreu em dois (22,2 %) pacientes com margens positivas, três (17,6%) com margens escassas, e para as margens negativas, a recidiva local ocorreu somente em um (17,3%) paciente. No entanto, a análise estatística não foi representativa, devido à pequena amostragem.

Recidiva local x número de linfonodos encontrado no esvaziamento cervical.

A recidiva local foi encontrada em quatro pacientes (33,3 %) com linfonodos múltiplos, nenhum paciente com um único linfonodo. No entanto, a recidiva local foi encontrada em cinco pacientes (10,2%) com linfonodos negativos (N0).

O valor de $p=0,19$ não foi significativo.

Recidiva local x extensão extracapsular.

Com relação aos linfonodos positivos encontrados no esvaziamento cervical, e que apresentavam extensão extracapsular, somente em um (14,2%) paciente recidivou localmente. A análise estatística não foi representativa, devido ao pequeno número de pacientes com EEC.

Tabela 23: Resumo da análise de multivariáveis x recidiva local x fatores anatomo- patológicos.

| Fator | Valor p |
|-------------------------------|-----------------|
| Grau de diferenciação celular | 0,48 |
| Espessura tumoral | 0,33 |
| Invasão vascular | 0,59 |
| Invasão perineural | 0,04 |
| Infiltrado inflamatório | 0,25 |
| Margens cirúrgicas | Sem estatística |
| Número de linfonodos | 0,19 |
| Extensão extracapsular | Sem estatística |

4.6. RECIDIVA REGIONAL E DADOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

Recidiva regional x grau de diferenciação celular.

A recidiva regional foi encontrada em dois (18,1%) pacientes com tumores bem diferenciados, em cinco (13,8%) com tumores moderadamente diferenciados e em nenhum paciente com tumores pouco diferenciados.

A análise estatística demonstrou –se não significante de $p=0,78$.

Recidiva regional x espessura tumoral.

Com o intervalo de 0-4mm encontramos dois pacientes (10,5 %) com recidivas regionais seguidos de três pacientes (30 %) para o intervalo de 4-8mm, e de quatro pacientes (20%) para o intervalo acima de 8 mm .Na análise estatística encontramos o valor de $p=0,05$.

Recidiva regional x invasão vascular.

A recidiva regional foi encontrada em dois pacientes (20%) com invasão vascular. No entanto, na ausência de invasão vascular, encontramos a recidiva regional em cinco pacientes (12,8%) .A análise estatística mostrou $p=0,44$, não indicando correlação estatística neste estudo.

Recidiva regional x invasão perineural.

Da mesma forma que a invasão vascular, a invasão perineural, quando presente, levou à recidiva regional em quatro (17,3%) pacientes, e ,quando ausente, levou à recidiva regional em três (11,5%) pacientes. A análise de $p=0,42$ também não revela correlação significativa.

Recidiva regional x infiltrado inflamatório peritumoral.

A recidiva regional ocorreu em quatro pacientes (18,1%) com infiltrado inflamatório leve; em dois pacientes (9,0 %) com infiltrado inflamatório moderado; e em um paciente (20 %)com infiltrado inflamatório intenso, com um $p=0,25$ não significante para correlacionar a sua presença com às recidivas regionais.

Recidiva regional x margens cirúrgicas.

A recidiva regional ocorreu em dois pacientes (22,2%) com margens positivas, três pacientes (17,6%) com margens escassas e em dois pacientes (8,6%) com margens negativas.

A análise de $p=0,28$ não foi significativa

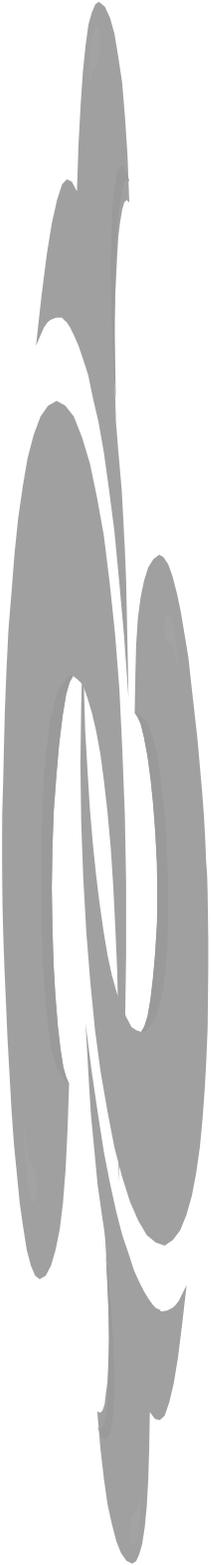
Recidiva regional x número de linfonodo x extensão extracapsular.

A recidiva regional foi encontrada em quatro pacientes (12,9%) sem linfonodos positivos, um paciente (16,6 %) com um linfonodo positivo, e em três pacientes (25 %) com linfonodos múltiplos positivos. A análise de $p=0,78$ não foi significativa.

A presença de extensão extracapsular nos linfonodos positivos encontrados levou à recidiva regional em dois pacientes (28,5 %) , com análise de p não representativa para o prognóstico.

Tabela 24: Resumo da análise de multivariáveis x recidiva regional x fatores anatomo- patológicos.

| Fator | Valor p |
|-------------------------------|-----------------|
| Grau de diferenciação celular | 0,78 |
| Espessura tumoral | 0,05 |
| Invasão vascular | 0,44 |
| Invasão perineural | 0,42 |
| Infiltrado inflamatório | 0,63 |
| Margens cirúrgicas | 0,28 |
| Número de linfonodos | 0,78 |
| Extensão extracapsular | Sem estatística |



5. DISCUSSÃO

A cavidade oral é a porta de entrada para diversos sistemas (respiratório e digestivo), sendo dividida em sítios anatômicos bem definidos e, portanto, uma região de fácil acesso e boa visibilidade para a inspeção e palpação dos diversos tipos de doenças que a acometem.

O câncer de boca representa aproximadamente 40% de todos os tumores malignos, no mundo, com uma distribuição geográfica variável pelas diversas regiões (JACOBS,1987). No BRASIL, o câncer de boca ocupa o 3º lugar entre os tumores malignos, com uma incidência crescente em decorrência dos hábitos da população (KNIGNEL,1999).

A representatividade relacionada ao sexo tem maior frequência no sexo masculino, ficando entre os seis tumores mais incidentes. O sexo feminino apresenta uma incidência crescente, com um aumento do número de casos de câncer de boca devido à mudança de hábitos praticados pelas mulheres (INCA-PRO ONCO,1996;THILLER,1999 e MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999).

Assim como melhor e mais simples arma terapêutica, temos que dar ênfase ao diagnóstico precoce para um tratamento eficaz.

As características clínicas dos pacientes, como: idade, sexo, estágio e os chamados fatores de risco, adicionados aos fatores histopatológicos, relacionadas ao tumor são de importância para a melhor indicação terapêutica e, portanto, de influência na sobrevida e nas recidivas locorregionais dos pacientes.

Há um significativo número de pacientes com câncer de boca que, apesar de serem submetidos a um tratamento adequado para o tumor primário e para a região cervical, apresenta recidivas locais e regionais com um prejuízo para a sobrevida (SHAH,1976).

5.1. FATORES CLÍNICOS RELACIONADOS AO PACIENTE X SOBREVIDA E RECIDIVAS LOCAIS E REGIONAIS.

Sexo e idade.

O câncer de boca está entre os dez tumores mais freqüentes para ambos os sexos, sendo mais comum no sexo masculino em até 70% (KOWALSKI,1999; INCA – PRO ONCO,1995; MINISTÉRIO DA SAÚDE ,1999).

Para KOWALSKI (1999),o sexo feminino apresentou uma sobrevida global maior ($p < 0,0001$) em relação ao sexo masculino.

Um número maior de pacientes com câncer de boca registrados no MINISTÉRIO DA SAÚDE (1999), está contido na 6ª década de vida para o sexo masculino e na 8ª década de vida para o sexo feminino, sendo o câncer de boca um evento raro em faixas etárias menores que 40 anos ,(SHIBOSKI *et al*,2000).

SARKARIA *et al*,1994 encontraram uma freqüência de recidivas locais e regionais em 57 % dos pacientes por ele estudados, e uma freqüência de óbito de 47 % em pacientes com menos de 40 anos, tornando-se o tumor de língua oral mais agressivo nesta faixa etária que os pacientes idosos.

Outros autores relatam que a faixa etária menor que 40 anos, em relação com as faixas etárias maiores que 40 anos, não apresenta diferenças entre as recidivas locais e regionais, pois se os pacientes apresentarem no pré-operatório a mesma característica clínica, a mortalidade e morbidade serão iguais (ATULA & GRÉMANN,1996).

O sexo masculino ,como sendo o mais freqüente (89,7 %), com uma sobrevida de 59,0% em relação ao sexo feminino (60 %),apresentou uma freqüência de recidiva locais e regionais de 18,1% e 13,6 % respectivamente. O sexo feminino apresentou uma freqüência de recidivas locais e regionais de 20 %, respectivamente.

Com relação à faixa etária, em nossa casuística foi predominante entre a 6ª e 7ª décadas de vida, com 30,6 % e 28,5 % , respectivamente. Para as faixas etárias menores que 40 anos encontramos 22,2 % de pacientes, o que corresponde aos dados da literatura (DIB *et al*, 1990 ; KOWALSKI *et al*,1994).

A sobrevida em relação à faixa etária foi um pouco maior para os pacientes com mais de 60 anos (66,6%) que nos pacientes com menos de 60 anos (54,8%).

A frequência de recidivas locais e regionais para a faixa etária com menos de 60 anos foi de 19,3% e de 9,6 %. Para a faixa etária maior que 60 anos encontramos uma recidiva local e regional de 16,6 % e de 22, 2 % .

A relação de óbito foi de 33,3% para idade maior que 60 anos, e de 45,1% para a idades menores que 60 anos, como descritos na literatura.

Apesar dos dados acima, não encontramos relação estatística entre as faixas etárias e o sexo com a sobrevida e as recidivas locais e regionais.

Tabagismo e etilismo.

O tabagismo e o etilismo são fatores epidemiológicos importantes na carcinogênese dos tumores em cabeça e pescoço, principalmente na cavidade oral, com um maior risco de desenvolvimento de câncer de boca, que é de 2 a 3 vezes mais freqüente do que em pacientes que não têm o hábito de fumar e ou beber, segundo RICE & SPIRO,1989; MEYERS,1997; SUGELMANN,1997; INCA ONCOLINK NATIONAL INSTITUTE, 1996; BOBIER,1997 e BARNES,1986.

SUGELMANN *et al* (1998), não encontraram diferença na sobrevida com relação à idade, mas observaram uma melhor sobrevida principalmente entre os pacientes que não usavam o tabaco e o álcool.

KANTOLA *et al* (2000) associou a classificação TNM principalmente com os estádios III e IV mais o uso de álcool ,com uma menor sobrevida global.

A sobrevida para os pacientes que fumam foi de 71,4 % em relação aos pacientes que fumavam e que bebiam (45,2%). As recidivas locais para os pacientes que fumavam e para os pacientes que fumavam e bebiam foram iguais (14,2%).

No nosso estudo, 12,2% dos pacientes fumavam. Não encontramos etilistas. Cerca de 71,4% dos pacientes tinha a associação do álcool mais o fumo, e nós sabemos que esta associação potencializa os riscos de câncer de boca em mais de 15 vezes em relação aos pacientes que não apresentam tais hábitos.

A não relação estatística encontrada em nossa casuística com a sobrevida e as recidivas locais e regionais, em decorrência do tabaco e do hábito do etilismo, pode ser explicada por serem fatores carcinogênicos mais associados ao risco de desenvolvimento de câncer e não à relação de recidivas locais e regionais do tumor primário.

TNM.

Nos vários relatos de literatura, a grande maioria dos pacientes chega para o tratamento do câncer em cabeça e pescoço, em especial na região da cavidade oral, em estádios avançados (60%).(MINISTÉRIO DA SAÚDE ,1995).Isto também foi visto em nossa casuística, com 32,6 % de pacientes no estágio IV e 26,5 % de pacientes no estágio III.

O sistema TNM está relacionado ao prognóstico do câncer de boca com frequências de sobrevida e recidivas locais e regionais bem definidas. Estes dados em geral situam a sobrevida para o estágio I entre 64-80 %, para o estágio II, 60-67 %, para o estágio III, 28- 37%, e para o estágio IV, 11-13 %. (SHAH,1976; RIBEIRO *et al*, 2000).

RIBEIRO *et al*, 2000 relatam que outras variáveis clínicas, como a extensão do tumor primário,os sintomas clínicos dos pacientes associados ao sistema TNM, levam a um impacto na sobrevida do câncer de boca com melhor análise para a determinação do prognóstico. A sobrevida para cada estágio, encontrada pelo autor, foi de 74%, 47%, 28%, 8% respectivamente para os estágio: I, II, III, IV.

YUEH & FEISNSTEIN (1998) relacionam o sistema TNM com a presença de recidivas locais, principalmente em tumores localmente invasivos, com uma frequência de sobrevida para os estádios I A IV de 88,2%,71,9% ,32,6% e 4,2%, respectivamente.

As taxas de recidivas locais para o câncer de boca também aumentam com o tamanho do tumor, (T) , mas para o autor JONES (1994) não há relação estatística entre o T e a frequência de recidivas locais e regionais, e defende a falta de dados histológicos e imunológicos no sistema TNM para correlacioná-las.

Hoje reconhece-se que nos estádios I e II há maior frequência de recidivas regionais (25% – 43%), principalmente nos pacientes que apresentam pescoço negativo (N0), ao exame clínico inicial (KANTOLA *et al*, 2000; HICKS, 1997; JONES,1992; CUNMINGHAM,1986; SPIRO *et al*,1986; MOHIT TABATABAI *et al*,1986).

Na análise da associação estatística entre o TNM, a sobrevida e as recidivas locais e regionais, o TNM foi fator significativo somente para as recidivas locais e acreditamos que o número de pacientes estudados em nosso estudo possa ser pequeno para uma análise. Outra razão talvez seja que o sistema TNM possa apresentar falhas, por não incluir informações sobre o comportamento biológico do câncer em cada indivíduo, que são expressas pelas características estruturais e pelo potencial de agressividade biológica do tumor.

Em nossa casuística também encontramos uma frequência de recidiva regional maior nos estádios II e III, com 42,9%, em relação ao estágio IV, 14,3%.

As taxas de recidivas locorregionais e da sobrevida estão expressas na tabela abaixo :

Tabela 25: Estádio x sobrevida x recidivas locais e regionais.

| ESTÁDIO | SOBREVIDA | RECIDIVA LOCAL | RECIDIVA REGIONAL |
|----------------|------------------|-----------------------|--------------------------|
| | (%) | (%) | (%) |
| I | 12,0 | 22,2 | 22,2 |
| II | 36,0 | 11,1 | 42,9 |
| III | 28,0 | 0 | 42,9 |
| IVA | 24,0 | 66,7 | 14,3 |
| P | 0,14 | 0,04 | 0,30 |

Localização da lesão do tumor primário.

As freqüências de recidivas locais e regionais variam em decorrência do sítio anatômico,estádio, localização e extensão do tumor com relação à linha média. Os tumores mais extensos, com estádios avançados, mostram-se propensos a metástases regionais e a recidivas locais, (AIJCC,1997; FAVA *et al*, 1995).

Autores como FRIES *et al* (1979) e BRYNE *et al* (1991) também não encontraram diferenças prognósticas com tumores localizados no andar inferior da boca , por apresentarem as mesmas características de mucosa , sofrerem com os mesmos fatores agressores epidemiológicos e possuírem a mesma drenagem linfática.

Os tumores localizados na língua oral e no assoalho da boca e tratados com cirurgia apresentam uma sobrevida de 52 % e de 66 %, em 3 anos de seguimento (BRENNAN *et al*, 1995).

GOLDENBERG *et al* (2000) relatam que a sobrevida dos pacientes com tumor de língua móvel depende do tamanho e da espessura do tumor e da presença de nódulo cervical metastático.

CUNNINGHAM *et al* (1986) apresentam uma sobrevida para os tumores de cavidade oral em estádios I e II, em 3 anos de seguimento, de 88 %, para aqueles pacientes submetidos ao esvaziamento cervical eletivo, em relação à freqüência de sobrevida de 56 % para os pacientes que não foram submetidos ao esvaziamento cervical.

Ao que tudo indica, há uma relação de vários fatores associados ao tumor primário, e não somente a sua localização anatômica, para indicarmos as probabilidades de recidivas locais e regionais (KOWALSKI *et al*,1994; MARCHETTA & SAKO,1966; BEAHRS *et al*, 1993).

Nosso trabalho constatou que a região anatômica de maior comprometimento tumoral foi a língua oral, 42,8 %, seguida do comprometimento tumoral além de uma região anatômica como língua e o assoalho da boca, em 32,6 %. A sobrevida para os tumores localizados respectivamente na língua oral , para o assoalho da boca e para ambos os sítios anatômicos foi de 71,4%,50% e de 50%, respectivamente.

A frequência de recidiva local e regional para a língua foi de 19,0% e 9,5%, e para as regiões de associação língua e assoalho da boca foi de 25 % para recidiva local e de 18,7 % para a recidiva regional.

Tipo de lesão do tumor primário .

Os tumores em cavidade oral, na superfície da mucosa oral, têm apresentação variável. O tumor pode ser ulcerado, exofítico, infiltrativo ou de apresentação associada, dependendo do seu método de invasão (SHAH *et al*,1996 ; GUIMARÃES,1999).

BYERS *et al* (1997) não relaciona a morfologia tumoral com a sobrevida, mas, sim, correlaciona a morfologia do tumor com as recidivas locais.

Autores como SHINTANI *et al* (1997), demonstraram que, dependendo do tipo da lesão e do modo de invasão, havia um aumento das recidivas regionais em carcinoma de língua (73,9 %).Os autores também encontraram o envolvimento de linfonodos cervicais em lesões superficiais, ou seja, que não invadiam a camada mais profunda, (muscular) em 48,6 %, e, portanto, parece que o modo de invasão influencia as recidivas regionais .

Para FAVA *et al* (1995), as lesões ulcerovegetantes apresentam maior probabilidade de produzir metástases cervicais (47,2%) que as lesões infiltrativas (70%). No entanto, o autor também não encontrou correlação estatística para as recidivas regionais.

GLUCKMAN *et al* (1997) descreveu a perda da interface do tumor com o hospedeiro para explicar a invasão do tumor e, assim, as recidivas regionais, mas também não conseguiu uma correlação estatística.

A sobrevida encontrada em nossa casuística foi de 55,8 % para as lesões ulceradas e de 66,6 % para as lesões infiltrativas .

Em nosso trabalho não encontramos a relação com o tipo de lesão e as recidivas locais e regionais; as frequências encontradas para as recidivas locais e regionais foram de 17,6% , 20 %, 20,5% e zero para as lesões ulceradas e infiltrativas, respectivamente.

Apesar de uma frequência de óbito maior descrita na literatura para as lesões infiltrativas, o que, pela lógica, deveria mostrar um comprometimento regional devido ao envolvimento vículo linfático local, não conseguimos demonstrar isso em nossa casuística.

5.2. FATORES ANATOMOPATOLÓGICOS RELACIONADOS AO TUMOR X SOBREVIDA X RECIDIVAS LOCAIS E REGIONAIS.

Margens cirúrgicas.

Categoricamente não existe um número mágico em relação ao tamanho das margens cirúrgicas nas ressecções dos tumores de cavidade oral. Existem vários fatores que são levados em consideração para a ressecção do tumor, como a localização do tumor primário, o estágio, a extensão do tumor na cavidade oral e a fatores anatômicos da cavidade oral, como o biotipo do paciente (HARRISON, 1993; BYERS *et al* ,1978).

Segundo LOOSER *et al* (1978), o comprometimento das margens cirúrgicas pode estar relacionado ao tumor satélite, a lesões pequenas, a lesões multicêntricas (campo de cancerização), ao câncer *in situ*, à invasão perineural, à invasão vascular e ao infiltrado inflamatório peritumoral.

A presença da margem comprometida e escassa piora o prognóstico nos estádios avançados III e IV, segundo ZIESKE *et al* (1986).

SCHOOL *et al* (1986); LORRE & STRONG (1990) também relacionam a um pior prognóstico a presença de margens comprometidas para os estádios precoces.

BRENNAN *et al* (1991) apontam uma sobrevida para margens negativas em torno de 48 % e para margens positivas em torno de 39%, comprovando uma diminuição da sobrevida na presença de margens positivas para a região da língua oral. Para o assoalho da boca, a sobrevida encontrada pelo autor foi de 58 % para as margens negativas.

JOHNSON *et al* (1997) indicam uma ressecção mínima para se obterem margens negativas de 8-10mm, pois relatam que a recidiva local é a mesma para as margens escassas e para as margens positivas, com uma diminuição da sobrevida de 5 anos em até 35 %.

LOOSER *et al* (1978), em seu estudo, demonstraram uma freqüência de sobrevida e de recidiva local e regional para as margens escassas de 73,3 % e de 21,1%. Para as margens positivas encontram 64% de recidivas locais e uma sobrevida de 28,5 % em 5 anos .

DE VISSCHER *et al* (1994); JONES (1992)); UICC, (1987); HARRISON (1983) e BYERS *et al* (1978), têm demonstrado que os tumores de mucosa, principalmente os Ca epidermóides podem apresentar de 36 % a 80 % de margens comprometidas, relacionando-se às recidivas locais.

Os tumores com margens negativas não estão livres de apresentar recidivas locais, podendo atingir frações de 15% a 30%, segundo SPIRO *et al* (1986) e KOWALSKI (1999).

SMELLE & LEEMANS (2000) encontraram uma recidiva regional nos esvaziamentos cervicais com margens positivas de 9,1% e de 27%, mesmo após o tratamento adjuvante com radioterapia.

LORRE & STRONG (1990) não encontraram relação das margens positivas e a presença de recidivas regionais.

Em nossa casuística, encontramos uma sobrevida de 52,1% para as margens negativas e 40,0% para as margens positivas, e de 52,9 % para as margens escassas, com uma distribuição quase homogênea entre as variáveis, que difere da literatura.

As freqüências de recidivas locais e regionais para as margens negativas foram respectivamente, de 17,3% e 11,7 %; para as margens positivas foram iguais (22,2 %) e para as margens escassas também foram iguais, de 17,6%.

No entanto não encontramos relação estatística significante para o prognóstico e as margens cirúrgicas.

Grau de diferenciação celular.

Desde BRODERS (1920) o grau de diferenciação celular tumoral sugere que quanto mais indiferenciado o tumor pior seria o prognóstico do paciente.

Vários autores descrevem esta relação, como JACOBISSEM *et al*(1973) e BATSAKIS & ROTH (1987),que incluem outros dados ao grau de diferenciação tais como tipo de invasão celular, estágio da invasão e infiltração linfoplasmocitária, para melhor definir a diferenciação do tumor.

MENDELSON *et al* (1976) defendem a relação direta entre o grau de diferenciação celular do tumor primário e a presença de metástases cervicais.

FAVA *et al*(1995) e SHEAR *et al* (1976) não observaram em seus estudos uma correlação estatística entre os graus de diferenciação com relação às metástases cervicais. No entanto, apesar de seus poucos casos, o grau III apresentou probabilidade 6,7 vezes maior para a disseminação cervical em relação aos graus I e II. Discute-se a possibilidade da interferência de outras características histológicas, tais como o número de mitoses, pleomorfismo nuclear, invasão vasculo nervosa e desmoplasia na invasão do linfonodo pelas células tumorais.

Outros autores como O BRIEN *et al* (1986) e BRIGGS & PIANTA (1992), contestam a relação do grau de diferenciação celular com a invasão linfática.

O critério de graduação histológica é um fator prognóstico isolado, segundo ANNEROTH *et al* (1986), BRYNE *et al* (1989) e GHOURI *et al* (1993), pois pode variar nas diferentes localizações do tumor primário na mucosa da cavidade oral, e a biópsia incisional poderá não ser representativa.

O valor do grau de diferenciação histológica como um fator prognóstico de sobrevida em casos de Ca epidermóide do andar inferior da boca é intensamente influenciado por diferentes critérios de avaliação, assim como pela subjetividade do patologista (KOWALSKI,1999; WILLÉN *et al*, 1975; DIB *et al*,1994 e JONES *et al*,1992).

NASON *et al* (1990) acredita que a relação do grau de diferenciação descrito por BRODERS (1920) e o prognóstico apresentam pouca significância em Ca epidermóide pois os tumores em cabeça e pescoço apresentam morfologias heterogêneas muito diferenciadas na superfície e pouco diferenciadas na porção mais profunda do tumor. Isto explica o porquê da classificação de BRODERS ser insuficiente como base para a decisão terapêutica.

DIB *et al* (1994) não encontraram correlação significativa com a sobrevida global, mas com uma discreta presença de metástases regionais.

Outros autores, como CRISSMAN *et al* (1984) julgam que no critério de graduação histológica somente deverão ser analisadas as características que influenciam o prognóstico, como espessura tumoral, invasão perineural, embolização linfática e não critérios patológicos de difícil identificação, como número de mitoses, atipia nuclear e membrana basal.

Os critérios histológicos descritos por ANNEROTH *et al* (1987) e JACKOBISSE & ENEROTH (1973) estão associados com a presença de linfonodos cervicais, e os critérios histológicos de BRODERS (1920) estão associados às recidivas locais e regionais.

GLUCKMAN *et al* (1997) contestam o grau de diferenciação histológica de BRODERS (1920), por ser um critério isolado e que o grau de diferenciação possa variar nos diferentes locais do tumor.

Para FAVA *et al* (1995), os graus de diferenciação histológica, principalmente o G III, apresentam probabilidade 6-7 vezes maior de disseminação linfática para o pescoço.

Em nosso estudo não encontramos correlação estatística do grau de diferenciação histológica com a sobrevida e as recidivas locais e regionais, possivelmente em decorrência dos fatores supracitados, da maioria dos casos ser BII (73,4 %), que apresenta menos probabilidade de disseminação metastática.

A sobrevida para os graus de diferenciação BI, BII, BIII foi respectivamente de 72,7% , 44,4% e 50%. Para as freqüências de recidivas locais e regionais para BI,BII,BIII encontramos, respectivamente, 9,0% e 18,1%, 22,2 e 13,8% e nenhuma.

Espessura tumoral.

A espessura tumoral foi inicialmente empregada em tumores de pele, cólon, estômago, bexiga e também em tumores de cabeça e pescoço (AIJCC,1997; MOHIT-TABATABAI *et al*,1986 ; SPIRO & HUVOS, 1986 ; MARTINEZ *et al*,1995).

Para YUEN *et al* (1998) e BROWN *et al* (1989), a sobrevida em 5 anos para as medidas de espessura tumoral variam com o estágio T do tumor sendo a sobrevida para T1 (e menor que 3 mm) de 100%, T2 (3-9mm) 77%, e para T3 (acima de 9mm) 60 %.

BROWN *et al* (1989) encontraram uma sobrevida para a espessura tumoral de 52 %, com a associação com a invasão perineural, e de 82% com a associação com a invasão vascular, sendo então considerada a diminuição da sobrevida quando há associação de fatores.

YUEN *et al* (1998), estudando tumores com espessuras de 3mm, não encontraram nenhuma recidiva local, mas encontraram 10% de recidivas regionais. Para tumores com espessuras de 3-9mm ocorreram 11% de recidivas locais e 50 % de recidivas regionais; para espessuras acima de 9mm ocorreram 16% de recidivas locais e 65 % de recidivas regionais; portanto, houve um aumento gradual de recidivas locais e regionais de acordo com o aumento da espessura .

Autores como: SPIRO *et al* (1986) ; MOHIT- TABATABAI *et al* (1986); BROWN *et al* (1989); KOWALSKI,1999; CUNNIGHAM *et al* (1986); DIB *et al* (1994); JONES (1992); URIST *et al* (1987) e FUKANO *et al* (1996) também relacionam a espessura tumoral com a presença de metástases cervicais e a recidiva local para os tumores de língua e assoalho de boca com diferentes medidas da espessura .

FUKANO *et al* (1996) e AMBROSCH *et al* (1995) relatam uma maior incidência de micrometástases cervicais para câncer de boca e faringe em espessura tumorais acima de 4mm, concluindo que a medida da espessura tumoral, em biópsias incisórias do tumor primário, poderia orientar melhor a terapêutica da região cervical.

Outros autores, como MORTON & FERGUSON (1994), contradizem a relação entre a espessura tumoral, metástases cervicais e sobrevida para os tumores em estágio I e II de língua.

Em nossa análise estatística, a espessura tumoral foi significativa para a sobrevida ($p=0,04$) e para as recidivas regionais, com espessuras acima de 8mm ($p=0,05$); com maior frequência de sobrevida na faixa de espessura de 0- 4 mm (57,8%), em comparação com as outras medidas de espessura 4-8mm (50 %). Estes dados estão compatíveis com vários autores na literatura.

As diferenças encontradas na literatura quanto à medida ideal da espessura tumoral como marcador prognóstico provavelmente devem-se a heterogeneidade dos casos avaliados, como localização do tumor primário na cavidade oral, região anatômica na qual foi realizada a biópsia e extensão clínica da neoplasia; portanto, deve existir uma espessura crítica quanto ao prognóstico e isto talvez seja a maior dificuldade, exigindo uma análise com uma casuística mais ampla.

Invasão perineural.

Um tumor com invasão perineural pode se disseminar entre os planos de menor resistência, podendo levar às recidivas locais, regionais e às metástases à distância. (LARSON, 1966).

Na associação da invasão perineural com a espessura tumoral, BROWN (1989) sugere que quando a espessura tumoral for acima de 4mm, a invasão perineural é o fator responsável pela diminuição da sobrevida, sendo portanto importante sua determinação nas biópsias do tumor primário. Isto teoricamente poderia melhorar a indicação da terapêutica cervical, cervical e ou radioterapia adjuvante, e portanto para o autor parece que a invasão perineural prepondera sobre a espessura tumoral para a sobrevida.

JONES *et al* (1992) não acredita na associação da espessura com invasão perineural e acha que somente a espessura é quem determina a disseminação tumoral.

Autores como: BYERS (1997); JONES *et al* (1992); FIERSON & COOPER (1986) e MORTON & FERGUSON (1994) fazem a associação da invasão perineural com as recidivas regionais em tumores precoces.

Outros autores, como DIB *et al* (1994); KOWALSKI (1999); MARTINEZ *et al* e RASGON *et al* (1995), não encontraram correlação da invasão perineural com a sobrevida e com a presença de metástases cervicais.

No nosso estudo também não encontramos relação exclusiva do fator invasão perineural com a sobrevida e recidiva regional, tal como os autores descrevem na literatura. A análise estatística foi significativa somente para as recidivas locais ($p= 0,04$). Como descrito por BROWN *et al* (1989), haveria uma associação da espessura tumoral com outros fatores do tumor primário como as margens cirúrgicas comprometidas pela invasão peri- neural demonstrando a recidiva local.

A sobrevida, em nossa casuística para IP presente, foi de 34,7 %, e para IP ausente, de 65,3% ,com freqüências de recidivas locais e regionais com IP presente de 21,7% e de 17,3 %, e sem IP, de 7,6 % e de 11,5 %, respectivamente.

Infiltrado inflamatório peritumoral.

O infiltrado inflamatório está relacionado a uma boa resposta do hospedeiro contra o tumor. Vários relatos da literatura são controversos quanto à sua relação, quando presentes em um grau intenso, e a incidência principalmente de metástases cervicais (MOHIT- TABATABAI *et al* 1986; CRISSMAN *et al*, 1984; CLOSE *et al* ,1987) .

MARTINEZ *et al* (1995) relata uma elevada incidência de metástases cervicais, quando o infiltrado inflamatório é zero ou leve em 55,8%, assim como RASGON *et al* (1989) e FIERSON & COOPER (1986).

BROWN & BARNES (1989) relatam uma relação entre o infiltrado inflamatório com as recidivas regionais. E uma correlação com a sobrevida em 67% dos pacientes com infiltrado inflamatório leve. Mas também sem significância prognóstica.

DIB *et al* (1994) não encontraram resultados significativos quanto à sobrevida global e a resposta inflamatória ,mas relatam uma correlação com a presença de metástases regionais em caso de resposta inflamatória leve. Julgam que a resposta depende de uma

relação agressão –defesa do hospedeiro e que não será com estudos quantitativos da resposta inflamatória no tumor primário que encontraremos a relação com as metástases cervicais, e sim por meio de estudos imunológicos específicos .

Em nossos estudos não encontramos relação estatística do infiltrado inflamatório peri- tumoral com a sobrevida, a não ser com a sobrevida global, com $p=0,02$, em que o infiltrado inflamatório leve teve maior expectativa de vida, contrariando os dados da literatura.

As recidivas locais e regionais também não apresentaram relação estatística, em decorrência da heterogeneidade da amostra de pacientes e dos tumores primários, como também não encontramos relação do infiltrado inflamatório com as recidivas locais na literatura revisada.

A frequência de sobrevida foi maior para o infiltrado inflamatório leve (63,6%), e as recidivas regionais foram encontradas em 18,1% também para o infiltrado inflamatório leve.

Invasão vascular

A relação entre a presença de êmbolos tumorais ao redor do tumor com a sobrevida e as recidivas regionais é bem clara (DRAY & HARDIN,1995).

ENEROTH & MOBENGER desde 1973 já estudava o impacto dos fatores prognósticos em cavidade oral e, entre eles, a invasão vascular com as baixas frequências de sobrevida.

GLEICH *et al* (1997) relatam em seu estudo que a densidade de microvasos no tumor primário foi um fator útil para determinar a presença de recidivas regionais e a sobrevida.

Para CRISSMAN *et al* (1989)e CLOSE *et al* (1989) e POLEKSIC & KALWAIC (1978), a invasão vascular no tumor primário está estatisticamente relacionada com a sobrevida, na proporção de 48% para pacientes com invasão vascular presente e de 90 % para pacientes sem invasão vascular.

CLOSE & BROWN (1996) e SHPITZER & CHAIMOFF (1996) relacionam a invasão vascular no tumor primário com as recidivas ganglionares com frequências de 77 %, para tumores de cavidade oral .

ZÄTTERSTRÖNUK *et al* (1995); WILLÉN *et al* (1995); KOWALSKI (1999), não encontraram correlação entre a presença de invasão vascular e a recidiva regional devido à heterogeneidade do grupo de estudo , diferentes localizações anatômicas do tumor primário e do estágio TNM de cada paciente. Há necessidade de estudos prospectivos utilizando-se métodos imuno-histoquímicos e análises citomorfométricas, em vez de somente uma análise multifatorial, para melhor avaliar o prognóstico.

Em nossa casuística a invasão vascular não demonstrou relação estatística, na análise multifatorial ,com a sobrevida e as recidivas locais e regionais, com frequências de sobrevida para tumores com IV de 40 % , e sem IV, de 53,8%.

A relação de recidivas regionais foi de 20% para tumores com IV, e de 12,8% para tumores sem IV.

- Número de linfonodos.

O principal fator prognóstico em câncer de cabeça e pescoço é a presença de metástases cervicais (CERNEA *et al* ,1997; MAMIELLE *et al*,1994 e muitos outros autores).

Há uma variação na presença de linfonodos positivos ocultos em câncer de cabeça e pescoço, ocorrendo em 15% a 38%, dependendo do sítio anatômico, com diminuição da sobrevida destes pacientes. Outros parâmetros muito estudados na descrição do esvaziamento cervical é o número de linfonodos encontrado e a presença de extensão extracapsular, com relação à sobrevida e às recidivas locais e regionais (GRILLES & LUNA, 1998) .

BENNETT *et al* (1971) e KALNINS *et al* (1977) estudaram o impacto sobre a presença de linfonodos positivos e a sobrevida em 5 anos , com uma variação de 13% a 26 %, comparados com os pacientes com pescoço negativo clinicamente (N0) de 60 % a 75%. Os autores acreditam que haja uma relação direta com a sobrevida e o número de linfonodos positivos do esvaziamento cervical.

O número de linfonodos encontrados no esvaziamento cervical é um fator importante para a sobrevida, segundo KOWALSKI (1999) ; SPIRO *et al* (1974); SHAH *et al* (1981); O'BRIEN *et al* (1986) e LEEMANS & TIWARI (1994). Os pacientes com mais de 4 linfonodos positivos encontrados no esvaziamento cervical tiveram risco de recidiva e de óbito duas vezes mais aos casos sem linfonodos positivos .

A recidiva local também está relacionada ao número de linfonodos positivos, segundo KALNNIS *et al* (1997), que encontrou 72 % de recidiva regional para pescoço N3. Para o autor SUAREZ & NEVEZ (1993) esta relação não está clara, principalmente para pescoço No e N2.

Em estádios I e II em câncer de boca, vários autores indicam esvaziamento cervical eletivo em decorrência da presença de metástases ocultas, que podem atingir taxas acima de 30 %, dependendo do sítio anatômico, diminuindo a sobrevida (MAMIELLE & PAMPURIK 1994).

Em nossos estudos, encontramos uma relação significativa para a sobrevida e o número de linfonodos positivos ($p= 0,04$) e não encontramos relação com as recidivas locais e regionais ,o que não condiz com a literatura descrita .

Acreditamos que em nosso estudo obtivemos um maior número de casos N0 (63,26%) e uma distribuição pequena de linfonodos positivos no esvaziamento cervical N1 (12,2%) e N+1 (24,4%) e, portanto, a análise de multivariáveis ficou prejudicada com relação às recidivas locais e regionais.

Extensão extra capsular.

O envolvimento do linfonodo cervical em câncer de cabeça e pescoço está relacionado ao prognóstico, e o fator importante é o número de linfonodos positivos no pescoço, (O'BRIEN *et al*, 1986).

Além dos linfonodos positivos a extensão extracapsular também está relacionada com a sobrevida e a recidiva cervical e a metástase à distância (JOHNSON *et al*,1985 ; CLOSE *et al*, 1989).

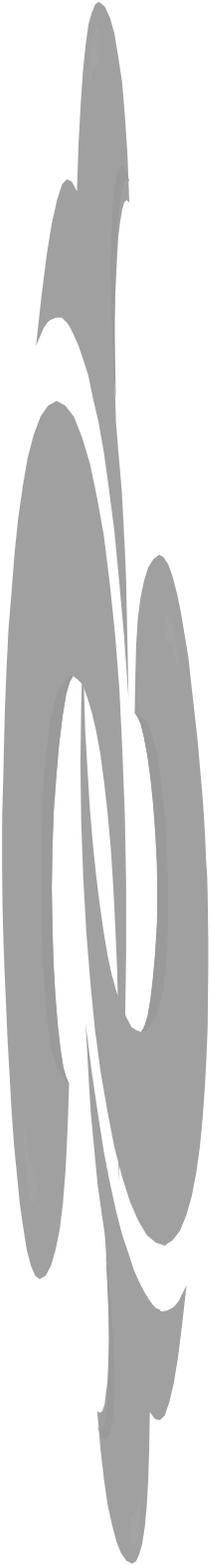
A frequência de EEC em linfonodos menores de 1,0 cm varia de 20 % a 23%; para linfonodos de 2,0–3, 0 cm , 53 % a 65 %; e para linfonodos maiores que 3,0 cm, 74% a 75 % segundo JOHNSON & BARNES⁹,1985).

ZOLLER *et al* (1978), encontram uma sobrevida em 5 anos de 11% a 49% para linfonodos positivos com EEC enquanto que a sobrevida para linfonodos positivos e sem EEC foi de 26% a 73% .

Autores como MAMIELLE & PAMPURIK (1994) e PINSOLLE *et al* (1997) contradizem a relação da EEC com a sobrevida e as recidivas regionais para o câncer de cavidade oral.

A nossa análise estatística ficou prejudicada devido ao pequeno número de linfonodos positivos com EEC, encontrados apenas em 07 pacientes. A presença de EEC concentrou -se nos esvaziamentos cervicais com múltiplos linfonodos (N+1). Acreditamos que a extensão extracapsular é um importante fator para as recidivas regionais e portanto seria necessário um estudo com uma casuística maior para a sua análise.

Nosso resultado relativo à sobrevida, com relação a EEC, foi de 14,2%, com taxa de óbito de 71,8%.



6. CONCLUSÕES

Os fatores clínicos estão associados à morbidade da doença e da cirurgia e não são estatisticamente representativos no fator prognóstico. A única exceção foi o etilismo, que apresentou uma tendência com relação à sobrevida.

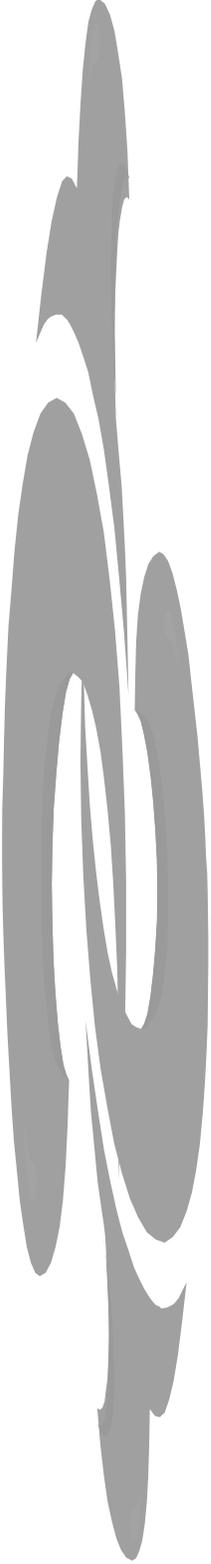
Em relação às recidivas locais e aos fatores clínicos, apenas o sistema TNM foi significativo.

Em relação às recidivas regionais e aos fatores clínicos, nenhum fator analisado foi significativo para o prognóstico.

A análise dos fatores histopatológicos em relação à sobrevida revelam que os únicos fatores associados ao prognóstico foram a espessura tumoral e o número de linfonodos. A invasão perineural em relação à sobrevida demonstrou uma significância aproximada.

Para as recidivas locais e os fatores histopatológicos, a invasão perineural mostrou uma relação significativa.

Para as recidivas regionais, encontramos somente a espessura tumoral com fator significativo.



7. SUMMARY

From January 1983 to January 1999, 49 patients with oral tongue and floor of mouth epidermoid carcinomas were studied retrospectively. The main objective was to establish a correlation between clinical and pathological factors with survival, local and regional recurrences.

The clinical factors studied were sex, age, tobacco and alcohol usage, TNM, type of lesion and site of the primary tumor. The pathological factors included grade, vascular invasion, perineural invasion, peritumoral inflammatory response, tumor thickness, surgical margins, number of nodes and extracapsular invasion of nodes.

The statistical analysis included the Fisher, chi-square, Kaplan-Meier and Anova methods.

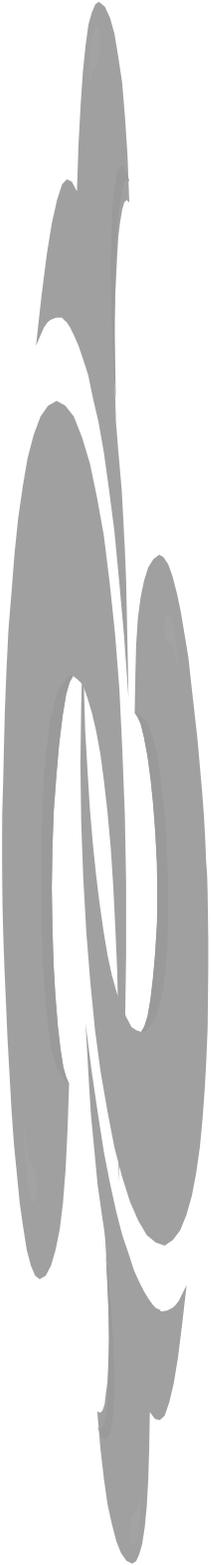
The results demonstrated that alcohol usage had a tendency to influence survival in these patients ($p=0,06$). The clinical TNM staging method had decisive influence on local recurrences ($p=0,04$). None of the clinical factors had major influence on regional recurrences. The other clinical factors did not demonstrate any role on prognosis.

When the pathological factors were studied, survival and regional recurrence demonstrated statistical significance in patients with tumor thickness greater than 4 mm ($p=0,04$); this was also significant in patients with positive nodes on patients with more than one positive node ($p=0,02$). Likewise, the relationship between perineural invasion and local recurrence was significant ($p= 0,04$). The other pathological factors were not related statistically to survival, local and regional recurrence.

The end results (median follow-up of 23,9 months) showed a survival of 59,1% (29 patients), with 25 (51%) patients alive and without disease, four (8,1%) patients alive with diseases and five (10,2%) patients lost of follow-up. Nine patients (18,3%) had local recurrence and seven (14,2%) had regional recurrence. Fifteen patients (30,6%) died from disease.

We concluded that the multivariate analysis failed to predict the statistical role of most of the prognostic factors in oral and floor of mouth lesions, as opposed to some of the data described in the literature.

However, some of our pathological factors results are in agreement with the literature findings, demonstrating that tumor thickness and number of positive nodes could predict local/regional disease and influence survival.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBROSCH, P.; KRAN, M.; FISCHER, G.; BRINK, U. Micrometastasis in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection risk of metastasizing and prognostic value of depth of invasion. **Head Neck** ,17:473-479,1995.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER .staging manual .(5ed) . ED Lippincott Raven –1997.
- ANNEROOTH, G . ; BATSAKIS, J;LUNA,M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas . **Scand J Dent Res** , 95 : 229-249,1987.
- ANNEROOTH, G., HANSEN, L. S. Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol**, 15:162-8,1986.
- ATULA, S. ; GRÉMANN, R. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. **Archives Otolaryngology Head Neck Surgery**, 122 : 1313-1319, 1996.
- AUZAI, D. D.; LUFKIN, R. Evaluation of cervical lymphnode metastasis in squamous cell carcinoma of head neck. **Laryngoscope**,105:669,1995.
- AZEVEDO, R. L. A .; DIAS , L.F. Levantamento sobre o câncer da boca e orofaringe do serviço de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer do INCA – RJ, **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço** 20 (1, 2, 3): 5-12, 1996.
- BARNES , J.T. Pathologic and clinical consideration in evaluation of head and neck specimens resected for cancer. **Pathol Ann**, 21 (1): 173-194, 1996.
- BATSAKIS, J .; ROTH, G.A. Review of the literature and recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. **Scand. J.Dent**, 95: 229-249, 1987.
- BEAHR, O. H.; HINSON, D. E.; HULLER, R V. P. Handbook for staging of cancer . J B Lippincott,1993.
- BELINGER , N .T .; TSAKRALIDES , V. Immunologic assessment of regional lymph node histology in relation to survival in head and neck cancer. **Cancer**, 37: 697, 1976.
- BENNETT, S. H.; FUTRELL, J. W.; ROTH, J.A . Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx.. **Cancer**, 28: 1255-58,1971.

- BENNETT, S. H.; ROTH, J .A . Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. **Cancer**,28:1255-58,1971.
- BENNINGER , M. S .; HENRIQUE , R.R. Symptom directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head and neck cancer. **Head Neck**, 15: 532, 1993.
- BOBIER,G. Facts about oral cancer. Cancer News on the Net, 1997.
- BORING, C. C. ; SQUIREST, S . - Cancer Statistic . **Journal Clinical** 44 (1) : 07-26,1994.
- BOYLE , P. ; SCULLY , C. Oral Cancer: Necessity for prevention strategies. **Lancet**, 342: 1129- 1133, 1983.
- BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. CÂNCER NO BRASIL – Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Instituto Nacional do câncer ,vol. II, 1995.
- BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE.- Registro nacional de patologia tumoral MS-RNPT, Diagnóstico de câncer no Brasil, p 326 ,1991.
- BRASIL- MINISTÉRIO DA SAÚDE – Instituto Nacional do Câncer TNM. Classificação dos tumores malignos . (4 ed) ,1997.
- BRENNAN,J.D.; MAO, L. Molecular assessment of histopathological staging in squamous cell carcinoma of the head and neck . **N Engl J Med**,332:429-32,1995.
- BRIGGS , R. J.; PIENTA, K J. Nuclear morphometry for prediction of metastatic potencial in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth . **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**,118:531-3,1992.
- BRODERS , A .C. Squamous cell ephthelioma of the lip. **JAMA**, 74: 656-664, 1920.
- BROW, B.; BARNES, L.; MAZARIEGOS, J. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. **Cancer**,641195-1202,1989.

- BROWN, B .; BARNES, L. Prognostic factores in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. **Cancer**, 64: 1195-1202, 1989.
- BRYNE, M.; EIDE, G. A multivariate study of the prognosis of oral cell carcinomas: aneblood group and hemoglobinneu prognostic factors. **Cancer** 168:8,1991.
- BRYNE, M.; KOPPANG, H .S.; LITTENG, R . New malignancy grading is a better prognostic indicator than broders grading in oral squamous cell carcinoma . **J Oral Pathol Med**, 18: 432-7,1989.
- BYERS, R. M. The therapeutic implications of prognostic factors in oral cancer .**Rev. Bras Cirur Cab Pesc** ,21 (1-2) ,1997.
- BYERS, R. M.; BLOND, K. L. The prognostic and therapeutic value of frozen section determinations in the surgical treatment of squamous carcinoma of the head and neck.. **Am J Surg** ,136:525-528,1978.
- CANN , C .I .; FRIED , M. Determinants and prognosis of laryngeal cancer. **Otolaryngol CL North Am**, 17: 139-150, 1984.
- CANN , J.C .; FREID , P .M. Epidemiology of squamous cell cancer of the Head and Neck. **Otolaryngologic clinics of Norths America** , 18 (3) : 367-387, 1985.
- CARLSON , G .W. Tumor angiogenegis as a prognostic factor in oral cavity tumors. **Am J Surg**, 168: 373-380, 1994.
- CERNEA, C.; MONTENEGRO, F.; CASTRO, I. Prognostic significance of lymph nod reactivity in the control of pathologic negative node squamous cell carcinomas of oral cavity. **Am. J Surg**,174:548-51,1997.
- CLEMENS, J. R .; FEINSTEIN , A. R. A new clinical anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prognostic cancer. **J Chronic Dis**, 39: 913, 1983.
- CLOSE , L .B .; BROWN , P .M. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and Oropharynx.. **Arch otolaryngol Head and Neck Surg**, 115: 1304, 1989.
- CLOSE, G. L.; BROWN, M. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**,115:1304-9,1989.

- CLOSE, G BURNS, D. K.; REISCH, J. Microvascular invasion of intra oral carcinoma .
Presented at the Society for head and neck surgery .DENVER ,28,1997.
- COPPOLA, D. ; TANG, C. Basaloid squamous cell carcinoma of Floor of the mouth.
Cancer, 72 : 2299-2305,1993.
- CRISSMAN , J .D . Squamous cell carcinoma of the mouths. **H N SURG**, 3: 2- 7, 1980.
- CRISSMAN, J. D.; GLUCKMAN, J. L. Prognostic value of histopathologic parameters in
squamous cell carcinoma of the oropharynx cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck
Surg**, 54: 2995-3001,1984.
- CUNNINGHAM, M. J .; JOHNSON, J. T. Cervical lymph node metastasis after local
excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Am.J. Surg**, 152: 361-
366, 1986.
- CUNNINGHAM, M. J.; JOHNSON, J. T.; MEYERS, E. N. Cervical lymph node metastasis
after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity . **Am J
Surg**, 152:361-366,1986.
- DE VISSCHER, A .V. M .; MANNI, J. J. Routine long term follow up in patients treated
with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral
cavity. Does it make sense ?. **Arch Otolaryngol Head and Neck Surg**, 120: 934,
1994.
- DECOUFLE , P. Cancer risks associated with employment in the leather and leather
products industry. **Arch. Environ Health**, 34: 33-37, 1979.
- DENOIX, P. f. *Bull Inst Nat Hug* ,1: 1-69, 1944 ; 5:52-82,1944 (apud).
- DIB, L.L.; SABBA, B. M. L.; MARQUES, A .L. Fatores prognósticos em carcinoma de
borda de língua – análise clínica e histopatológica .**Acta Oncol Bras** ,14 (2) :88-
93,1994.
- DIBB, L. L. ;PINTO, D. S. Determinantes de sobrevida em câncer de boca: fatores sócio
demográficos e anatômicos. *Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço*, 14 :1-9,1990.
- DRAY, T.G.; HARDIN, N. J. Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck
cancer . **Ann Otol. Rhinol Laryngol**, 104:724-729,1995

- ENTERLINE , D. E .; MARSHALL , G .M.. Mortality among workers in a nikel refinery and alloy manufacturing plant in Virginia. **J N CI** , 68: 925-933, 1982.
- ERNST, P.UNBERDOSNACHSTUM UND DIE VERBRVITING BOSLARGER GESHWELS TE UNSBESONDERE DESIKREBES IN DU LYMPHBOLEM DER NERVEN. Beitr Path Anat, 7 : 29,1905 (apud).
- FAVA, S. A.; RAPPOPORT ,A.; CARVALHO, B. M.; GÓES, F. J.; LEHN, N. C. Modelo matemático de risco de metástase cervical do carcinoma epidermóide de língua e soalho bucal. **Revista do colégio Brasileiro de cirurgiões**, 23 (4) :175-182,1995.
- FEINSTEIN , A .R. Symptoms as and index of biological be havior and prognosis in humam cancer. **Nature**, 209: 241, 1966.
- FEINSTEIN, A .R .; WELLS , C .K. A Clinical severity staging system for pacient with lung cancer. **Medicine Baltimore**, 69: 1, 1990.
- FIERSON , A . F.; COOPER, P. H. Prognostic factors in squamous cell of the lower lip. **Hum Pathol**, 17: 346-354, 1986.
- FRANCO , E.L .; DIB, L.L. Racing and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. **J. Clin. Epidemiol**, 46: 37-46, 1993..
- FRIEDLANDER, P. L.; SHANTZ, S. P.; SHAHA, A. R. Squamous cell carcinoma of the tongue in young pacients . **Head Neck**, 20:363-368,1998.
- FRIES, R.; PLATZ, H. Carcinoma of the oral cavity on the prognostic significance of the primary tumor site (by level and areas) . **J. Max.Fac.Surg**, 7:15-31,1979.
- FUKANO, H.; MATSUURA, H.; YASUHISA, H. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. **Head Neck**,19:205-210,1994.
- GARTH, L.; CLOSE, M. D. Microvsascular invasion and survival in cancer of the cavity and oropharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,15:1304-1309,1989.

- GHOURI, F.; ZAMORA, R. L.; HOWVEY, J. E. Epidermal carcinoma of the oral cavity and oropharynx validity of the current AJCC Staging system and new statistical tools for the prediction of subclinical neck disease. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 108:225-32,1993.
- GIGLIOTTI , A.; BONETO, S .V. D. Tabagismo. **Jornal Brasileiro Medicina**, 7 (2): 58-62, 1999.
- GLEICH,L.L.;BRIDDINGER,N.P. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2 T4 oral cavity squamous cell carcinoma : a clinical pathologic correlation. **Head Neck**,19:276-280,1997.
- GLUCKMAN, L. J.; PAVELIC, Z. P.; WELKOBORKY, H. J.; MANN, N. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity : a clinico pathologic correlation . **Laryngoscope**,107 (9) :1239-44,1997.
- GLUCKMAN, L. J.; PAVELIC, Z. P.; WEOKOBORSKY, H. J.; MANN, N. Prognostic indications for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. **Laryngoscope**,107 (9):1239-44,1997.
- GODBOLD , J .H .; TOMPKINS, E. D. Along term mortality study of workers occupationally exposed to metallic nikel at the radg gaseous diffusion plant. **J Occup Med**, 21: 779-806, 1979.
- GOEPFERTY,H.; DICHTTEL, W.; MEDINA, E. J.; LINDBERG, D. E. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck . **Am. J Surg**,148:542-47,1984.
- GOLDENBERG, D.; ARDEKIAN, L.;RACHIMEL, A .et al Carcinoma of the dorsum of the tongue. **Head Neck** ,22 : 190-194,2000.
- GRAHAM, S .; METTLIM , C.; MARSHAL, J. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. **Am.J. Epidemiol** , 113: 675-680, 1981.
- GRILLES , M . E .; LUNA , A. M. Managemente of the neck in head neck cancer part II . **Otolaryngologic Clinics of North America**, 31 (5) : 759-771,1998.

- GUALNICK , L. Mortality by occupation level and cause of death among men twenty to sixty four year of age in U.S.A.. **Vital statistics** , 53: 439-612, 1963.
- GUIMARÃES, F. P.; Metástases ganglionares cervicais em carcinoma escamoso oral : Importância dos fatores histológicos. Campinas .1991.(Tese de mestrado no Departamento de anatomia patológica do Hc –Unicamp).
- HAROLD, C. C. JR. Management of cancer of the floor of the mouth. **Am J Surg** 122 : 487-493,1971.
- HARRISON, D. The questionable value of total glossectomy. **Head Neck Surg** , 6:632-635,1983.
- HARRISON, D. The questionable value of total glossectomy . **Head Neck Surg**, 6 :632-638,1993.
- HICKS, N. J.; LOREE,T.R. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth : a 20 year review. **Head Neck**,19(5) : 400-5,1997.
- HIRABAYASHI,H.; KOSHII,K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes – prognostic factors of laryngeal cancer . **Laryngoscope**,101:502-506,1991
- HIRATSUKA, H.; IMANURA, N.Immunohistologic detection of lymphocyte sub populations infiltrating in human oral cancer with special reference to its clinical significance. **Cancer**, 52: 2456,1984.
- HORDIJK , G. J ; BRUGGINK , T. Panendoscopy: avaluable procedure?. **Otolaryngol Head and Neck Surg**, 101: 426, 1989.
- ILDSTAD, S .T .; BIGELOW M .E . Squamous cell carcinoma of the tongue. A comparison of the anterior two thirds of the tongue with its base . **Am J Surg**, 146:456,1983.
- INCA-PRO ONCO. Manual de detecção precoce de lesões suspeitas do câncer de boca .Rio de Janeiro. (1 ed) . p. 07-10. 1996. Oncolink Nacional Institute .
- INCO PRO ONCO. Relatório dos registros hospitalares de câncer . Rio de janeiro,1995.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMORS. Berlin Springer Verlag, 1987.

JACOBISSEM, P. A.; ENEROTH, C. M. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the laringe. **Acta Radiol ther phys biol**, 12: 1-3, 1973.

JACOBS, C .D. GOFFINET, D. R. Head and neck squamous canceres. **Curr probl cancer**, 14: 5,1990.

JACOBS, C. **Head and neck oncology** . (2ed) BOSTON, 1987.

JOHNSON , J. T .; BARNES , E .L. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases. **Head and Neck Surgery**, 107: 725, 1981.

JOHNSON, J. T.; MYERS, E. N.; BARNES, E. L. Cervical lymphonode metastases: incidence and implications of extracapsular carcinoma. **Arch. Otolaryngol Head Neck Surg**,111:534-37,1985.

JONES , E .; LUND, D .J .; HOWARD, D. J. Quality of life of patients treated surgically for head and neck cancer. **J. Laryngol. Otol**, 106: 238, 1992.

JONES, A. S. Prognostic factors in oral cancer. **Oral J Oncol Eur Cancer** ,30b:8-15,1994

JONES, R .K.; RIGAL L. D.; REDDICK, L. R. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer oh the oral cavity. **Arch .Otolatyngol Head Neck Surg**,118:483-485,1992.

KALMINS, J. K.; LEONARD, A. G. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of oral cavity. **Am J Sur**, 134:450,1997.

KALMS , I. K .; SAKAK , A. G. L. Correlation between prognosis and degree of lymph node involviment in carcinoma of the oral cavity. **Am. J. Surg.**, 134: 450, 1997.

KANEOLA, S.; PARIKKA, M. Prognostic factors in tongue cancer relative imporrance of demographic clinical and histopatological factors. **Br J Cancer** ,8-3 (5) :614-619,2000.

- KANTOLA, S.; PARIKKA,M.; JAKINEN,K.; SOINI,Y.; SALO,T. Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic ,clinical and histopathological factors. **Br J Cancer**,83(5):614-9,2000.
- KIGNEL, S.; MOREIRA, A.C.; LOPES, A.; DONATO ,C. A.; et al Epidemiologia da carcinoma espinocelular da boca: Análise de 244 casos . Prevenção ,diagnóstico e tratamento do câncer bucal. (1 ed), p. 09-16 .1999. Ed. Frôntes Editorial.
- KOKAL ,N. A.; GARDINE, R. L .Tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region . **Am J Surg** ,156 : 276-280,1988.
- KOWALSKI , P. L . Fatores prognósticos em canceres de boca. Prevenção ,diagnóstico e tratamento do câncer bucal. (1 ed) .Ed Frôntes Editorial.-1999.p.545-568.
- KOWALSKI, L. P.; FRANCO, E. L.; TORLON, H.; FAVA, A. S. Loteness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma factors rlated to the tumour the patient and health profissiona's. **Oral Oncology Eur J Cancer**, 30b :167-173,1994.
- LARSSON , D. L .; RODIN , A .E. Perineural lymphatics: Myth or fact. **Am.J. Surg**, 112: 488-492, 1966.
- LARSSON , L.G .; SANDSTROM , A. Relationships of Plummer Vinson Disease to cancer of the upper alimentory in sweden. **Cancer Res**, 35: 3308-3316, 1975.
- LAUREA, L. Fatores prognósticos em carcinomas de borda de língua: Análise Clínica e histopatológica. **Acta Oncológica Brasileira**,14 (2) : 88-93,1994.
- LEEMANS, C. R .; TIWARI, R. M. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without pos operative radioterapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. **Laryngoscope**,100:1194-1198,1990.
- LEEMANS, C. R. ; TIWARI , R. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distance metastasis in head and neck carcinomas. **Cancer**, 71: 452, 1993.

- LOOSER, K. G.; SHAH, J. P.; STRONG, E. W. The significance of positive margins in surgically resected epidermoid carcinomas . **Head Neck Surg**, 1:107,1978.
- LOREE, R.T.; STRONG, E. W.. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. **Am J Surg**,160:410-414,1990.
- MAMELLE, G.; PAMPUNIK, J. Lymphnode prognostic factors in head and neck squamous cell carcinoma. **Am. J Surg**,168:494-98,1994.
- MAMIELLE , G.; PANPUIK, J . Lymph node prognostic factors in head and neck squamous carcinomas. **Am. J. Surg**, 168: 494, 1994.
- MANUAL DE DETECÇÃO DE LESÕES SUSPEITAS. Câncer de boca. INCA- Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de controle do Câncer Pro-onco,.(2ed), 1996.
- MARCHETTA, F. C.; SAKO, K. Results of radical surgery for intra oral carcinoma related to tumor size . **Am J Sur**, 112:554-7,1996.
- MARTINEZ , G .C.; RODRIGUES , M. E.; VILA , N. C .ET AL. Squamous cell carcinoma of the oral cavity a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of survival lymph node metastasis. **Laryngoscope**, 105: 728-733, 1995.
- MENDELSON , B .C .; WOODS , J .E. Neck dissection in the treatment of carcinoma of the anterior two thirds of tongue. **Sur. Gynecol. Obstretic**, 143: 75-80, 1976.
- METTLIN , C .; GRAAHAM , S. Diet and Cancer of the esophagus. Nutr. **Cancer**, 2: 143-147, 1981.
- MEYERS, E. N. ; SUEN, J. Y . CANCER OF THE HEAD NECK . Pathology of the Head and Neck general considerations. BARNES, L (3 ed) . ED W. B, SAUNDERS COMPANY_ 1996, p.3-17-32.
- MOHIT TOBATABAI, M .A .; SOBEL ,H . J. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancer to regional metastasis. **Am J Surg** , 152: 351 - 4,1986.

- MORTON, R.; FERGUSON, C. Tumors tickiness in early tongue cancer . **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 120:717-720,1994.
- MYERS , E. N. ; SUEN, J. Y. CANCER OF THE HEAD NECK BARNES , L. Pathology of the head and neck general considerations. BARNES, L. (3ed). ED W . B. SAUNDERS COMPANY-1996.p.17-32.
- MYERS , N. E.; SUEN, J. Y . CANCER OF THE HEAD AND NECK. Cancer of the oral cavity. ALVI, A.; MYERS, N . E.; JONHSON,J. T. (3ed). ED W.B.SAUNDERS COMPANY-1996.p.321-360.
- MYERS ,E. ; Cancer of the oral cavity. Cancer of the head and neck (3 ed) W B Sauders Company – 1996 ,p .321.
- NASON , W. R.; CASTILHO, B. N. Cervical node metastasis in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth predictive value of multiple histopathologic parameters. **World Journal of Surgery**,14:606-609,1990.
- NOONE, R. B. ; BANNER, H. JR. ; RAYMOUND, S. Lymphnod metastases in oral carcinoma . A correlatio of histpathology with survival. **Plast Reconstr Surg**, 5 : 158-159,1974
- O'BRIEN, C. J.; LAHR, C. J.; SOONG, S. Surgical treatment of early stage carcinoma of the oral tongue – Would adjuvant treatment be benefical ?. **Head Neck Surg**,8:401-8,1986.
- PINSOLLE, J.; PINSOLLE, V.; MAJANFRE, C. Priognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma . **Arch.Otolaryngol Head Neck Surg**,123:145-8,1997.
- PINSONELLE , J .; PINSONELLE , V. Prognostic value of histologic findings in neck dissection for squamous cell carcinoma. **Arch Otolaryngol Head and Neck Surg**, 123: 145, 1997.
- POLEKSIC , S .; KOLWAIC , H. J. Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Plast reconstr. Surg**, 61: 234, 1978.

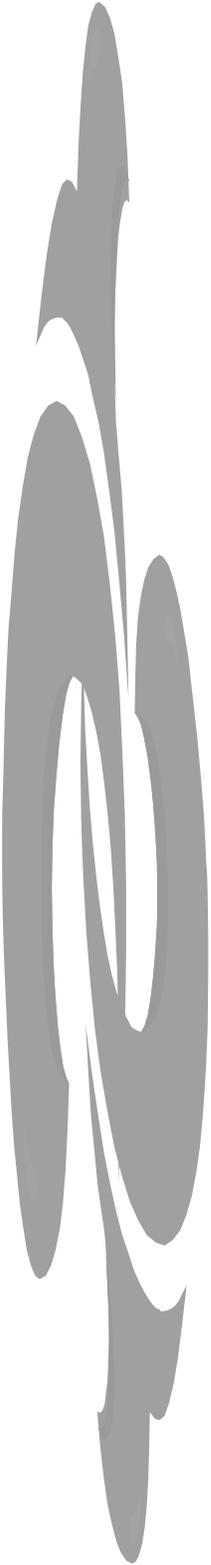
- POLEKSIC, S.;KALWAIC,H.S. prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Plast. Reconstr Surg**,61:234-240,1978.
- RASGON, M. B.; CRUZ, M. R.; HILSINGER, L. R. Relation of lymphnode metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review. **Laryngoscope**, 99:1103-1110,1989.
- RIBEIRO, K. C.; KOWALSKI L. P., LATORRE,M. R. Impact of comorbidity and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 126 (9) :079-85,2000.
- RICE, D. H.; SPIRO, R. H. Current concepts in head and neck cancer . American cancer society, Atlanta,1989.
- RICHARD , J. M .; GARNIER , S. Prognostic factors in cervical node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas, study of 1713 cases during a 15 year period. **Laryngoscope**, 97: 97, 1987.
- RICHARD, J. M.; SANCHO,G. H.; MICHEAU,C. Prognostic factors in cervical lymphnode metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinoma . **Laryngoscope**,97:97-101,1987.
- SARKARIA, J. N. ; HARARI, D. M. Oral tongue cancer in young adults less than 40 year of age. Rationale for aggressive therapy .**Head Neck**, 16:107-111,1994.
- SCHOOL P.; BYERS, R. M.; BATSAKIS, J. G. Microscopic cut through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue.: Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*, 152:354-357,1986.
- SHAH , P .J.; - Head Neck Surgery Diagnostic, Approaches , Therapeutic Decisions, surgical techniques and results of treatment. Oral cavity and oropharynx (2ed) C.V. Mosby Wolf-1997, p.167-173.
- SHAH, D. J., CENDON, A. R. Carcinoma of the oral cavity. Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. **Am J Surg**, 132 :504-507,1976.

- SHAH, J. HEAD AND NECK SURGERY . Oral Cavity and Oropharynx.(2ed) : Mosby Wolfe- 1996, p. 167- 234.
- SHAH, J.P.; STRONG, E. W.; SPIRO, R. H.; VICKRAM, B. Neck dissection: current status and future possibilities . **Clin. Bell**, V II,25-33,1981.
- SHEAR, M.; HOWKINS, D. M.; FARR, H. W. The prediction of lymphonode metastases from oral squamous carcinoma . **Cancer**, 37:1901-7,1976.
- SHIBOSKI, C .H.; SHIBOSK, S. C.; SILVERMAN, S. JR. Trends in oral cancer rates in the UNITED STATES,1973-1996.
- SHINTANI,S.; MATSUURA,H.;HASEGAUA,H. Intraoral ultrasonography is useful to evaluate the shape and depPTH of tumor invasion in tongue carcinoma. **Am J Surg**,1999, in press.
- SHPITZER, T.; CHAIMOFF, M. Tuumor angiogenese as a prognostic factor im early oral tongue cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**,122:865-868,1996.
- SHULLER , D. E .; MCGUIRT , W. F. Prognostic significance of metastasis cervical lymph node. **Laryngoscope**, 90: 557, 1980.
- SILVENBERG , E. -Cancer statistic,1983.CA .**Cancer J.Clin.** 33(1) :9-25,1983.
- SILVIA, F .; BARRA , S. Risk factor cancer of the toungue and mouth.. **Cancer**, 70: 2227-2233, 1992.
- SISSON, A .G .; PELZER, J .H. Symposium on squamous cell cancer of the head and neck **Otolaryngology clinics of north america**,118 (3): 397-401,1985.
- SMEELE, E. L.; LEEMANS , R. C. Positive surgical margins in neck dissection specimes in patients with head an neck squamous cell carcinoma and the radioterapy . **Head Neck**, 22:559-563,2000.
- SNELL , R . Anatomia. Cabeça e Pescoço. (2 ed) . Ed Medsi-1984, p. 654-656.

- SNELL , R . Anatomia. Drenagem Linfática . (2 ed) .Ed. Medsi- 1984, p. 575-577.
- SNOW, B .; AANJAS, A . A.; VAN SLOOTEN, E. A . Prognostic factors in head neck node metastasis . **Clin Otolaryngol** ,7 :185-7,1982.
- SOO , K .; CARTER , R. L .; O'BRIEN , C .J. Prognostic implication of perineural spread in squamous carcinomas of head and neck. **Laryngoscope**, 96: 1145, 1986.
- SPIRO, H .R .; HUVOS, A. G.; WONG, G. Y.; SPIRO, J. D. ; GNECCO, C. A.; STRONG, E. W. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth . **Am J Surg** ,152:345-350,1986.
- SPIRO, R .H. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. **Head Neck**,17: 463-472,1995.
- SPIRO, R .H.; ALONSO, A .E.; FARR, H. W.; STRONG, E. W. Cervical node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx a critical assesement of current staging. **Am.J Surg**,128:562-7,1974.
- SPIRO, R. H.; AFONSO, A. E.; FARR, H. W. Cervical lymph node metastasis from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx . A critical assessment of current staging. **Am.J. Surg**, 128: 562, 1974.
- STEPHEN , F. H.; FRCS.; GROONE, A. P. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. **Head & Neck**, p. 30-38, 1999.
- SUAREZ, C.; NEVEZ, F. Neck dissection with or without pos operative radiotherapy in supraglotic carcinomas. **Otolaryngol Head Neck Surg**,109:3-5,1993.
- SUGARBAKER, E.V. Cancer metastasis : a product of tumor –host interactions. **Curr. Probl Cancer** ,3:3,1979.
- SUGELMANN,D.; HARILON,^a; RIDGE,J. D. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old institutional experience and comparison with older patients. **J Clin Oncol**, 16:745-753,1998.
- SULGELNANN , D. Alcool and Tabacco use your common tongue in 27 young patient with oral tongue cancer. **Am J Surg** ,234-236,1997.

- THAWLEY, E. S.; BATSAKIS, J. G. et al . COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF HEAD AND NECK TUMORS. Pathology of Tumors of the Oral Cavity. BATSAKIS, J. G. (2 ed). ED W B SAUNDERS COMPANY-1999, p.632-672.
- THAWLEY, S .E.; PANJE R. W.; BATSAKIS, G .J.; LINDBERG, D. R. Compreensive management Head and Neck Tumors. Buccal Mucosa , Alveolus, Retromolar Trigone, Floor of Mouth, Hard Palate and Tongue. Tumors .SHAH, P.J. ; LYDIATT, M.W.(2ed). Ed W B SAUDERES COMPANY-1997, p.686-687.
- THAWLEY, S. E. ; PANJE, W. R. ; etal, COMPERHENSIVE MANAGEMENT OF HEAD AND NECK TUMORS. Smoking cessation and prevention of head and neck cancer. SHARON, L. ; COLLINS, M. S.(2 ed) .ed w. b. sauners company-1999, (14): 346-360.
- THILER , S. CL. ; Epidemiologia do câncer de boca. Prevenção ,diagnóstico e tratamento do câncer bucal. (1 ed) . Ed Frôntes Editorial-1999. p. 01 –08.
- URST, M. M.; OBRIEN, C. J.; SOONG, S. L. Squamous cell carcinoma of buccal mucosa analysis of prognostic factors. **Am .J Surg** ,154:411-414,1987.
- WEIDNER, N. Tumor angiogenesis and metastasis –correlation in invasive breast carcinoma. **N E J M**, 324:1-8,1991.
- WILLEN, R.; NATHANSON, A.; MOBERGER, G. Squamous cell carcinoma of the gengiva histological classification and grading of malignancy. Acta Otolaryngol, 79:146,1975.
- WILLETT , W .; MACMAHAM , B. Diet and Cancer. **N. Engl. J Med.** 310: 633-638, 697-701, 1984.
- WONG , J.G .; FEUSSNER , JR. Screening for oral cancer – it takes more than just a look. **N C Med J** , 55 : 65-67, 1994.

- YUEH, B.; FEINSTEIN, A . R.;WEAVER, E. M. Prognostic staging system for recurrent, persistent and second primary cancers of th oral cavity and oropharynx. **Arch Otolaryngol Head Neck Surgery** 124 (9):975-81,1998.
- YUEN, A . P .W.; WEI ,N .J.;WONG, Y. M. Eletive neck dissection versus observation in the surgical treatment of early oral tongue carcinoma. **Head Neck** ,19:583-588,1997.
- YUEN, A . P.W.;LAU,K.Y.;CHAN, A .C.Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma the tongue . **Am. J Surg**,175:242-244,1998.
- YUEN, A. P. W.; LAU, K. Y.; CHAN, C. Clinicopathological analyism of eletive neck dissection for NO neck of early oral tongue carcinoma. **Am. J Surg**,177:90-92,1999.
- ZATTERSTRON, U. K.; BRUN, E.; WILLEN, R. Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of teh head and neck . **Head Neck**,17312-318,1995.
- ZIESKE, L. D.; JONHSON, J. T.; MYERS, E N. Squamous cell carcinoma with positive margins . **Arch Otoloaryngol Head Neck Surg** ,112 : 863,1986.
- ZOLLER, M.; GOODMAN, M .L.; CUMMINGS, C. W. Guidelines for prognosis in head neck cancer with nodal metastasis . **Laryngoscope**,88:135,1978.
- ZOLLER, M.; GOODMAN, M. L.; CUMMINGS, C. W. Guidilines for prognosis in head and neck cancer with nodal mestastasis. **Laryngoscope**,88:135,1978.



9. ANEXOS

Anexo II : Dados clínicos

| Pacientes | Idade | Sexo | Tabagismo | Etilismo | Nome | CTNM | E | Hi | Sintomas | BX | Cirurgia | RTX |
|-----------|-------|------|-----------|----------|---------|---------|-----|-----|--|---------|--|-----------|
| 1 | 72 | fem | positivo | negativo | B B N | TNMc | IVA | 15m | dor-emagrecimento | CECBII | ressec tu,hemi,ecre,retalho.(pull) | positivo |
| 2 | 51 | m | positivo | positivo | L L | T4NOMO | I | 3m | dor | CECBII | ressec tu,marginal,ecre,retalho.(pull) | negativo |
| 3 | 41 | m | positivo | positivo | A N | T1NOMO | II | 3m | dor | CECBII | hemiglossec,pulltrouth,esoh (pull). | positivo. |
| 4 | 58 | m | positivo | positivo | T L P | T2NOMO | IVA | 2m | dor | CECBII | ressectu,marginal,ecrd,esoh,retalho. | positivo. |
| 5 | 55 | fem | negativo | negativo | M A G | T4N1MO | III | 12m | dor | CECBI | glossectomia parcial,esoh,fecham primário | negativo |
| 6 | 44 | m | positivo | positivo | R F | T1N1MO | II | 4m | dor,emagrecimento | CECBII | ressectu,hemi,ecrme,retalho. | positivo. |
| 7 | 53 | m | positivo | positivo | N B | T2NOMO | III | 2m | dor emagrecimento | CECBII | hemiglossec,esoh,fech primário | positivo |
| 8 | 63 | m | positivo | positivo | F M | T2N1MO | II | 2m | disfagia,dor | CECBII | ressectu,pulltrouth,esoh,retalhoinfrahioideo | positivo. |
| 9 | 67 | m | positivo | negativo | H S | T2NOMO | II | 6m | dor | CECBII | glossectomia parcial,ecrm,fech prim | positivo |
| 10 | 49 | m | negativo | negativo | R S | T2NOMO | IVA | 4m | dor | CECBII | ressectu,hemi,esoh bilateral,retalho. | positivo |
| 11 | 49 | m | positivo | positivo | R J | T4N1MO | IVA | 6m | dor,emagre,sangram | CECBII | ressectu,hemi,ecrd,fech prim. | positivo. |
| 12 | 62 | m | positivo | positivo | J M | T4N1MO | III | 4m | dor | CECBII | ressectu,pulltrouth,esohd,fech primário | positivo |
| 13 | 50 | m | positivo | positivo | P B | T3N1MO | IVA | 4m | dor | CECBII | ressectu,hemi,ecrd,retalho peitoral | positivo. |
| 14 | 67 | m | positivo | positivo | B M | T4N2aM0 | IVA | 4m | dor | CECBI | ressectu,segm,esoh,retalho peitoral | positivo |
| 15 | 58 | fem | negativo | negativo | R R | T4NOMO | IVA | 6m | dor,sangramento | CECBII | ressectu,segm,esoh,retalho. | positivo |
| 16 | 46 | m | positivo | positivo | A O | T4NOMO | IVA | 4m | dor,massa cervical | CECBII | hemiglossectomia,pulltrouth,esoh,retalho. | positivo |
| 17 | 49 | m | positivo | negativo | L B | T3N2MO | III | 5m | dor,sangramento,massa cervical | CECBI | glossectomia parcial,ecrmd,fech primário. | positivo |
| 18 | 73 | m | negativo | negativo | J B S | T3N1MO | II | 6m | dor | CECBII | glossectomia parcial,ecrmd,fech primário. | negativo |
| 19 | 42 | m | positivo | positivo | I M S | T2NOMO | II | 1m | odionofagia,emagr,otalgia,sangramento | CECBII | ressectu,glossectomia parcial,esoh,fech prim | positivo, |
| 20 | 52 | m | positivo | negativo | N A | T2N0M0 | III | 7m | odionofagia,emagr,disfagia,sangramento | CECBII | resstu,marginal,esoh,retalho platisma. | negativo |
| 21 | 64 | m | positivo | negativo | L D G | T2N1MO | II | 4m | dor | CECBI | glossectomia parcial, esoh, fechamento primário. | negativo |
| 22 | 70 | m | positivo | positivo | D V | T2NOMO | IVA | 6m | dor | CECBII | glossectomia near total,ecre,hemi,retalho | positivo |
| 23 | 60 | m | positivo | positivo | O R Gi | T4NOMO | IVA | 6M | dor,massa cervical | CEC BII | ressectu,hemi,ecrd,retalho peitoral. | positivo |
| 24 | 52 | fem | positivo | positivo | A C S | T4N1MO | IVA | 6m | dor | CEC BII | glossectomia parcial ,asso ,ecre,segm,retalho língua. | positivo |
| 25 | 53 | m | positivo | positivo | H S S | T4N2BM0 | I | 5m | dor | CEC BI | glossectomia parcial, esoh, fechamento primário. | negativo |
| 26 | 53 | m | positivo | positivo | J P S | T1N0M0 | IVA | 6m | dor, emagrecimento | CECBII | ressec tu, hemi,esoh bilateral, retalho peitoral maior | positivo |
| 27 | 69 | m | positivo | positivo | P T L | T4N0M0 | IVA | 4m | dor,emagrecimento,otalgia | CECBII | resectu,ecre,segm,glossectomia parcial. | positivo |
| 28 | 68 | m | positivo | positivo | J B O | T4N2aM0 | IVA | 2m | dor | CECBII | ressec tu,ecrd,marginal,retalho. | positivo |
| 29 | 60 | m | positivo | positivo | A S | T4N1MO | III | 3m | dor | CECBII | hemiglossectomia,ecrm,fecham primário. | negativo |
| 30 | 58 | m | positivo | positivo | J S | T3NOMO | III | 4m | dor | CECBII | hemiglossectomiaecrm,fecham primário. | positivo |
| 31 | 60 | m | positivo | positivo | M N | T3N1MO | III | 5m | dor | CECBII | hemiglossectomia,ecrm,fecham primário. | positivo |
| 32 | 73 | m | positivo | positivo | C R | T2N1MO | II | 4m | dor | CECBII | hemiglossectomia,esoh,fechamento primário | positivo |
| 33 | 54 | m | positivo | positivo | S D | T2N0M0 | I | 4m | dor | CECBII | glossectomia parcial,esoh,fech primário. | negativo |
| 34 | 51 | m | positivo | negativo | E L C | T1N0M0 | IVA | 4m | dor | CECBII | ressectu,pull,esoh bilateral,marginal,fech,primário | positivo |
| 35 | 70 | fem | negativo | negativo | A P S | T4N0M0 | III | 3m | dor | CECBII | hemiglossectomia,esoh,fechamento primário. | negativo |
| 36 | 65 | m | positivo | positivo | C A | T3N0M0 | I | 2m | dor,emagrevimento | CECBI | hemiglossectomia ,esohd,fechamento primário. | positivo |
| 37 | 68 | m | positivo | positivo | L P S | T1N0M0 | IVA | 12m | dor, trismo sangramento. | CECBII | ressec tu,erce,ecsohd,retalho peitoral, segm . | positivo |
| 38 | 78 | m | positivo | positivo | J M S | T4N1Mx | II | 3m | dor | CECBII | hemiglossectomia,ecsohd,fechamento primário. | negativo |
| 39 | 50 | m | positivo | positivo | N G | T2N0M0 | I | 4m | dor | CECBII | glossectomia parcial,esoh,fechamento primário. | negativo |
| 40 | 49 | m | positivo | positivo | C C C | T1N0M0 | II | 8m | dor | CECBII | glossectomia parcial,esoh,fechamento primário | positivo |
| 41 | 66 | m | positivo | positivo | I V | T2N0M0 | III | 2m | dor | CECBII | glossectomia parcial, e seletivo I-IV,fechamento primário. | positivo |
| 42 | 45 | m | positivo | positivo | B M | T3N0M0 | III | 2m | dor, massa cervical. | CECBII | ressec tu, segme,ecre,retalho peitoral | positivo |
| 43 | 73 | m | positivo | negativo | C S | T3N1MO | II | 2m | dor | CECBII | ressectu,pull,segm,es,seletivo I-IV,retalho língua. | positivo |
| 44 | 55 | m | positivo | positivo | A C P | T2N0M0 | III | 4m | dor | CECBII | ressectu,pull,ecrm fech primário. | positivo |
| 45 | 31 | m | negativo | negativo | F A M | T1N1MO | I | 4m | dor emagrecimento | CECBII | glossectomia parcial,esoh, fechamento primário. | positivo |
| 46 | 61 | m | positivo | positivo | I R | T1N0M0 | I | 3m | dor | CECBII | ressecção tu, esoh,fechamento primário. | positivo |
| 47 | 47 | m | positivo | positivo | D L A | T1N0M0 | II | 6m | dor | CECBII | hemiglossectomia ,esoh,fechamento primário. | positivo |
| 48 | 36 | m | positivo | positivo | M S | T2N0M0 | II | 5m | dor | CECBII | glossectomia parcial ,esoh,fechamento primário | negativo |
| 49 | 45 | m | positivo | positivo | J F M S | T2N0M0 | III | 4m | dor | CECBII | hemiglossectomia,esoh,fechm primário. | negativo |

**DADOS SOBRE O BANCO DE DADOS CLÍNICOS E
ANATOMO-PATOLÓGICOS.**

INVASÃO DA CAMADA MUCOSA.

| | |
|-----------|---|
| Mucosa | 1 |
| Submucosa | 2 |
| Muscular | 3 |

TIPO DE LESÃO.

| | |
|--------------|---|
| Ulcerada | 1 |
| Infiltrativa | 2 |
| Ambas | 3 |

MARGENS CIRÚRGICAS.

| | |
|----------|---|
| Negativa | 1 |
| Positiva | 2 |
| Escassa | 3 |

PROCESSO INFLAMATÓRIO.

| | |
|----------|---|
| Leve | 1 |
| Moderado | 2 |
| Intenso | 3 |

GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR.

| | |
|----------------------------|---|
| Bem diferenciado | 1 |
| Moderadamente diferenciado | 2 |
| Indiferenciado | 3 |

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO.

| | |
|------------------|---|
| Língua | 1 |
| Assoalho de boca | 2 |
| Ambas | 3 |

ESTÁDIO (TNM).**TUMOR PRIMÁRIO (T) :**

TX Tumor primário não pode ser avaliado.

TO Sem evidência tumoral.

Tis Carcinoma *in situ*.

T1 Tumor com 2,0 cm de diâmetro.

T2 Tumor maior que 2,0 cm e menor que 4,0 cm de diâmetro.

T3 Tumor com 4,0 cm de diâmetro.

T4 (cavidade oral) Tumor que invade estruturas adjacentes , cortical óssea, invasão profunda do músculo lingual , invasão do seio maxilar e da pele. A erosão superficial da mandíbula e os dentes amolecidos por processo inflamatório não são classificados como T4.

LINFONODOS REGIONAIS (N) :

NX Sem definição clínica .

NO Ausência de linfonodos metastáticos.

N1 Metástase menor que 3,0 cm de diâmetro ipsilateral.

N2 Metástases de 3,0 cm a 6,0 cm de diâmetro.

N2a Metástase única , ipsilateral.

N2b Metástases múltiplas , ipsilaterais .

N2c Metástases contralaterais ou bilaterais.

N3 Metástases com mais de 6,0 cm de diâmetro.

METÁSTASES `A DISTÂNCIA.

MX Sem definição clínica.

MO Sem metástase à distância.

M1 Com metástase à distância.

Tabela 26: Estádio clínico.

| ESTÁDIO | TNM |
|---------|----------|
| Zero | TisN0M0 |
| I | T1N0M0 |
| II | T2N0M0 |
| III | T1N1M0 |
| | T2N1M0 |
| | T3N0M0 |
| | T3N1M0 |
| IVA | T4N0M0 |
| | T4N1M0 |
| | qqTN2M0 |
| IVB | qqTN3M0 |
| IVC | qqTqqNM1 |

Figura das análises da sobrevida global de Kaplan Meier.

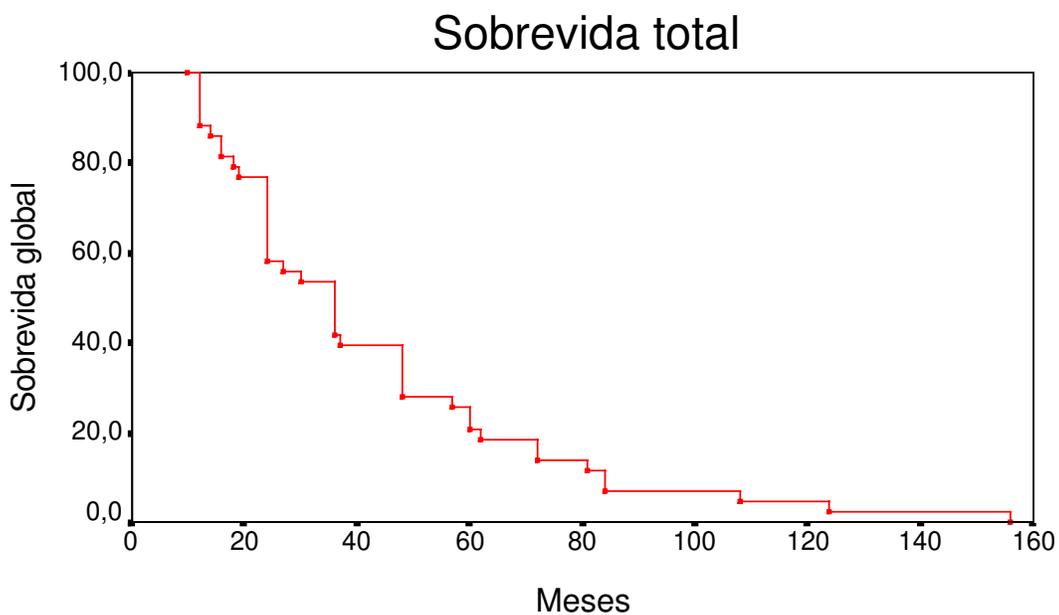


Figura 1 – Sobrevida total.

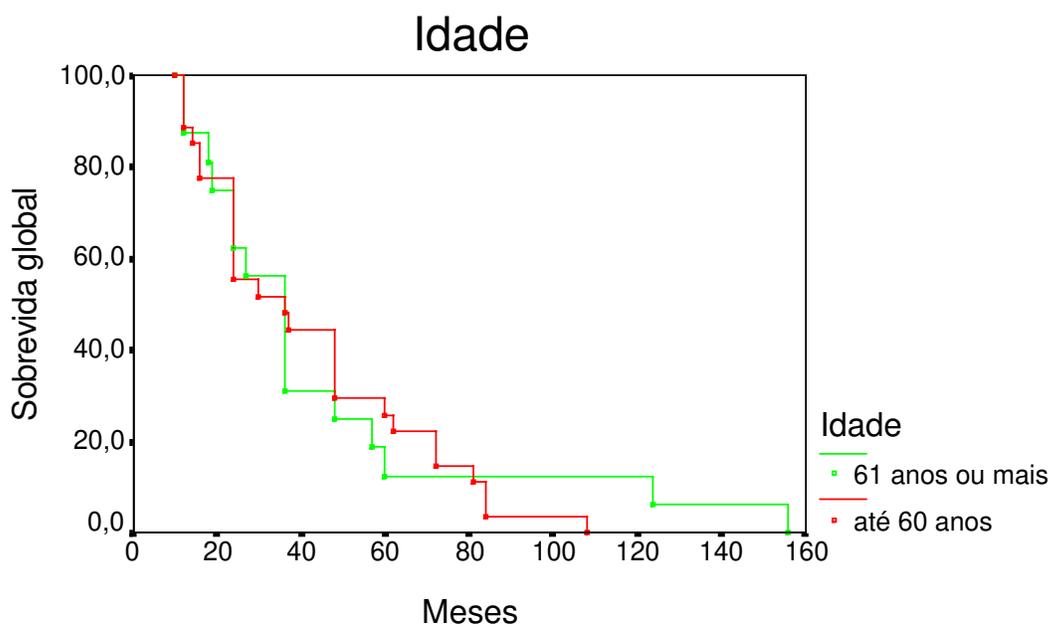


Figura 2 – Fator idade.

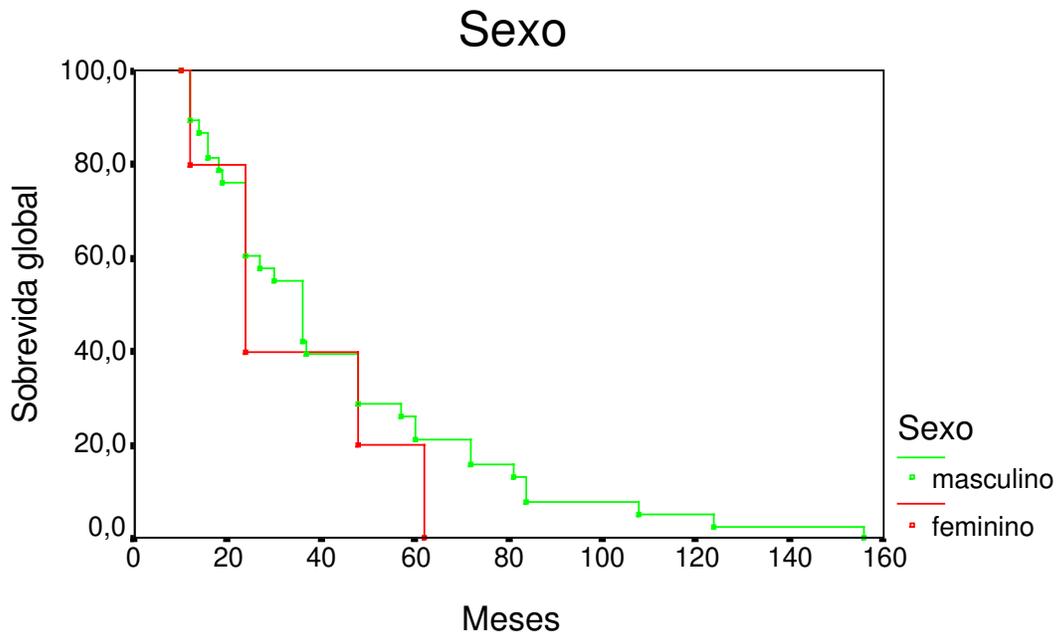


Figura 3 – Fator sexo.

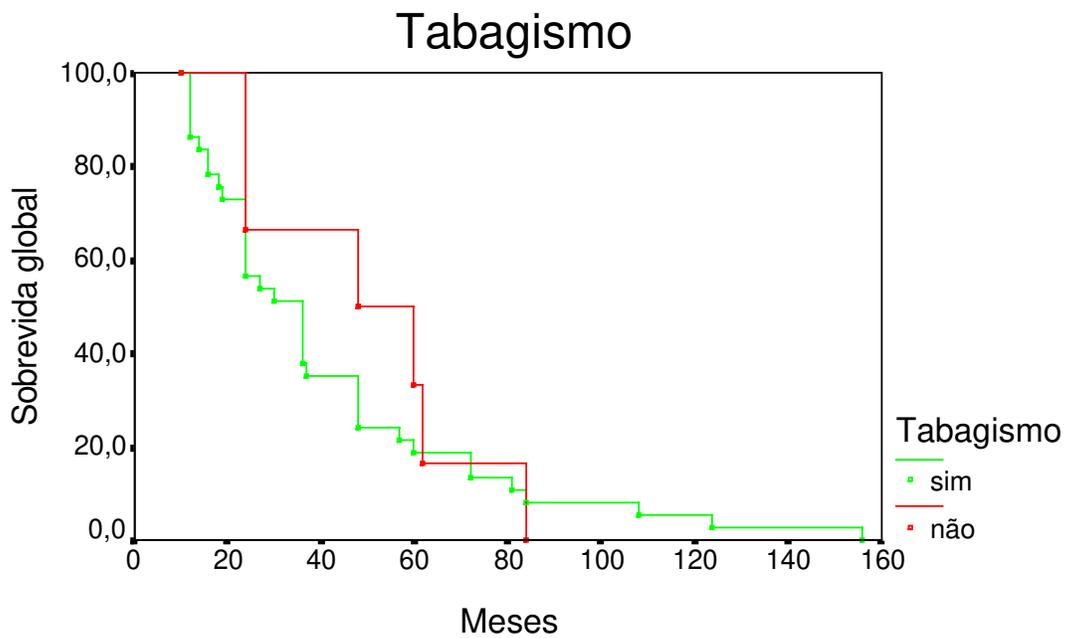


Figura 4 – Fator tabagismo.

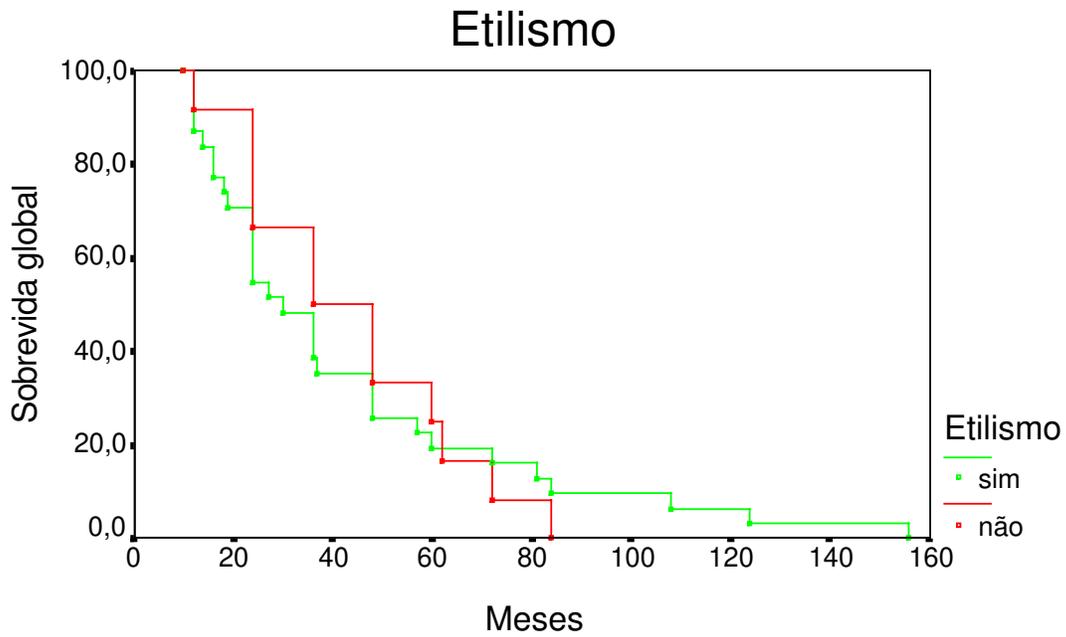


Figura 5 – Fator etilismo.

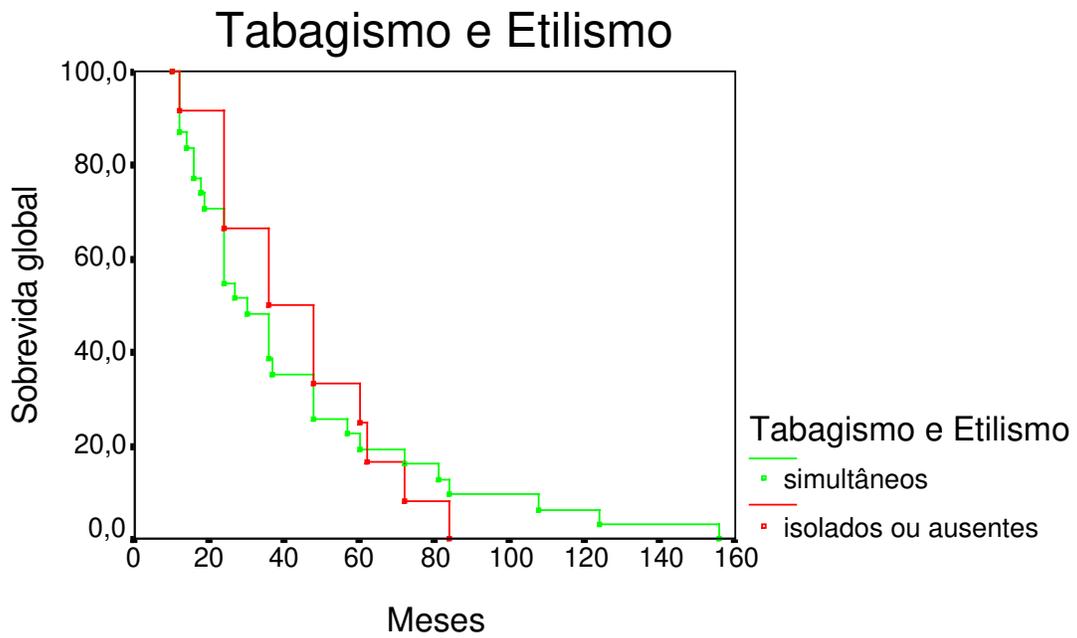


Figura 6 – Fatores tabagismo e etilismo.

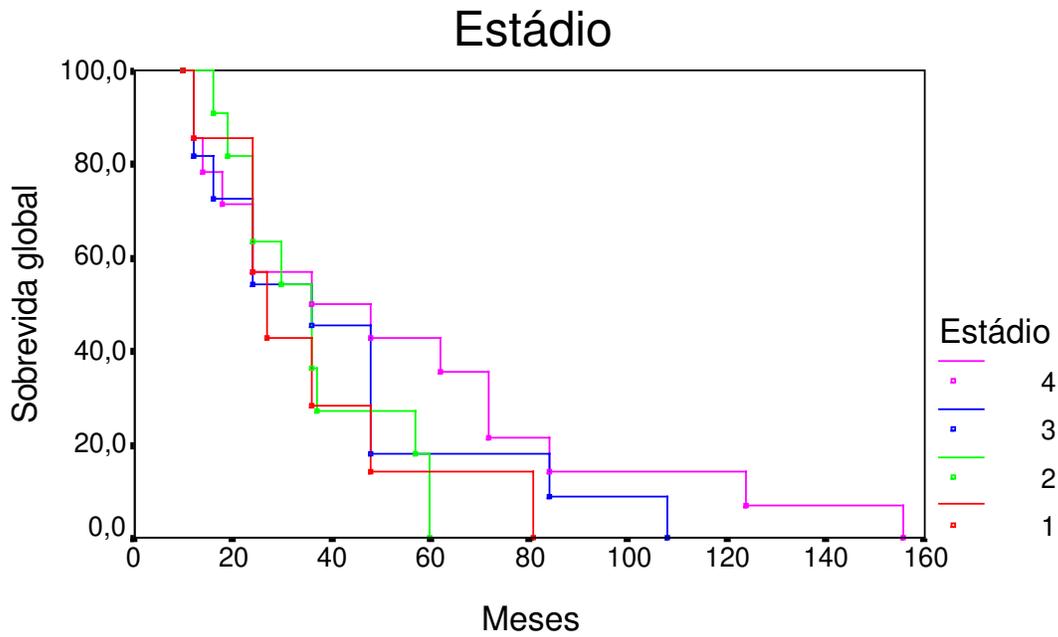


Figura 7 – fator estágio.

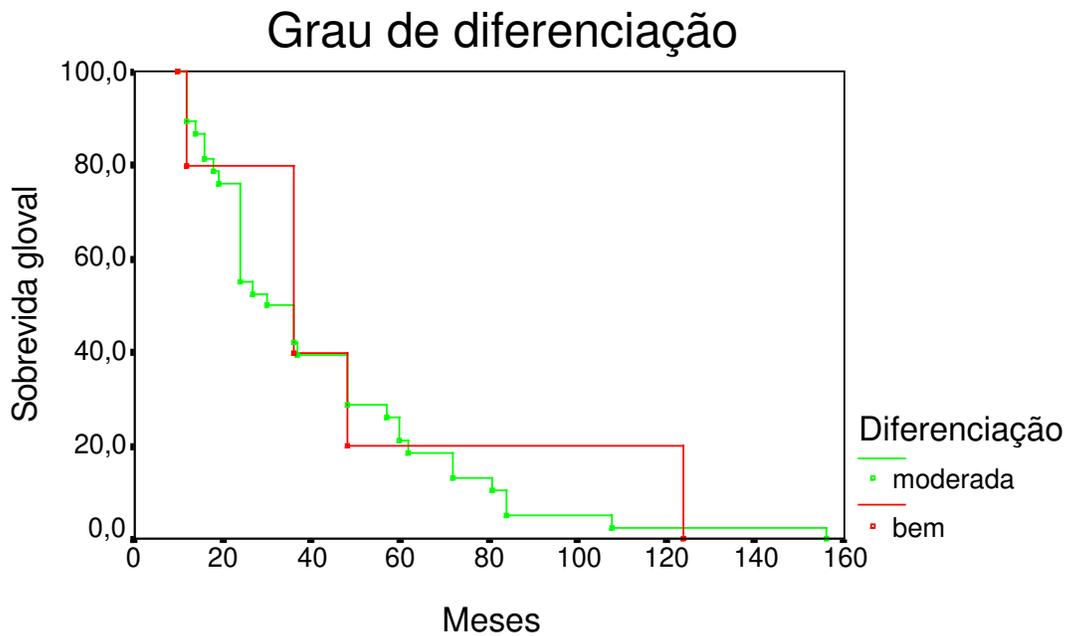


Figura 8 – Fator diferenciação celular.

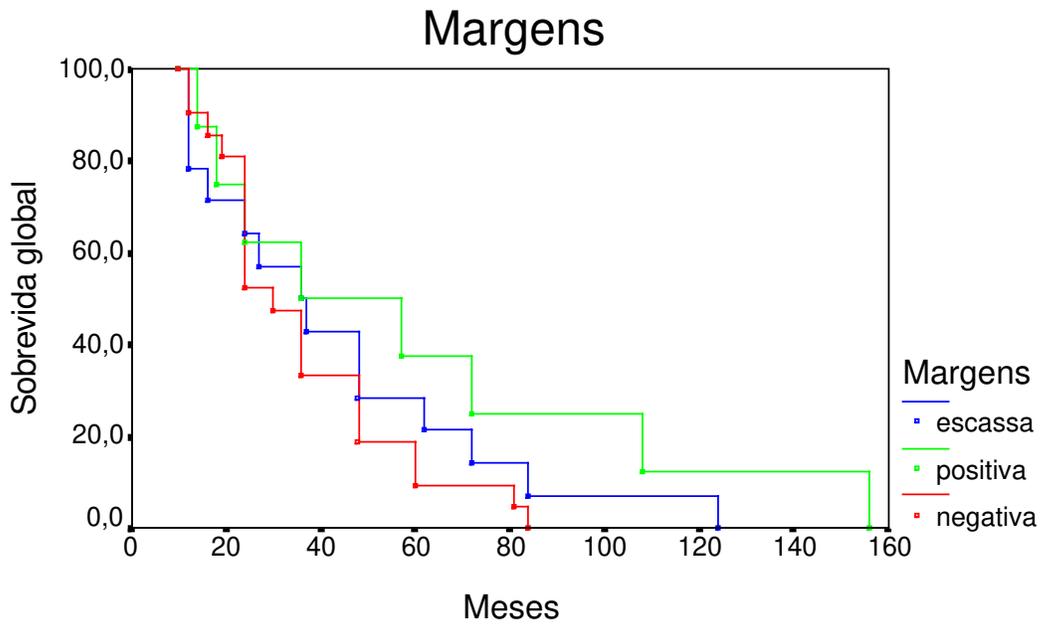


Figura 9 – Fator margens cirúrgicas.

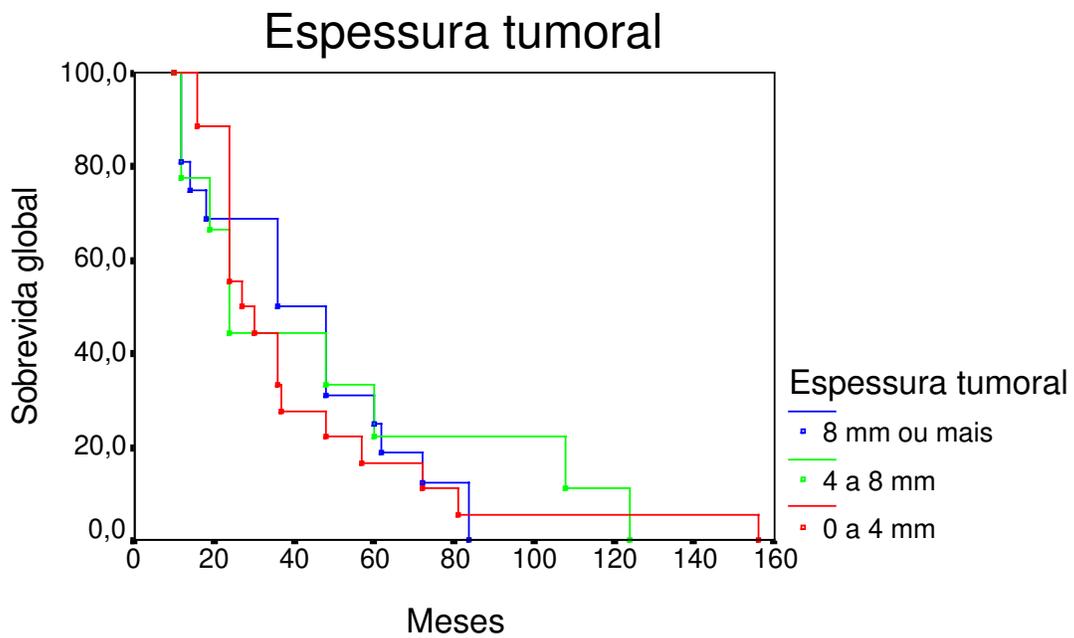


Figura 10 – Fator espessura tumoral.

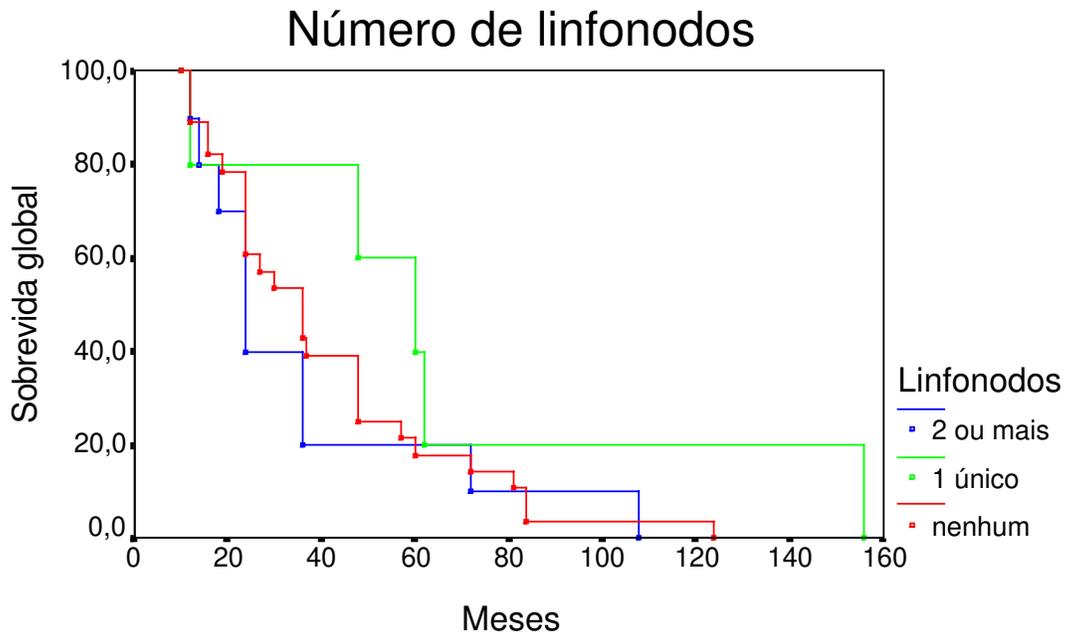


Figura 11 – Fator número de linfonodos.

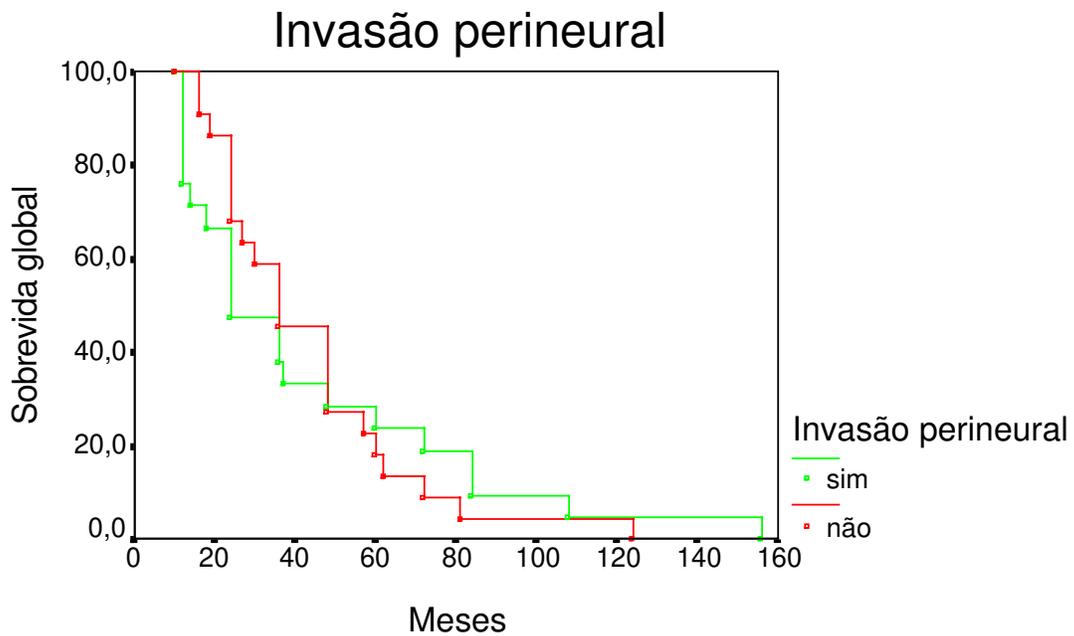


Figura 12 – Fator invasão perineural.

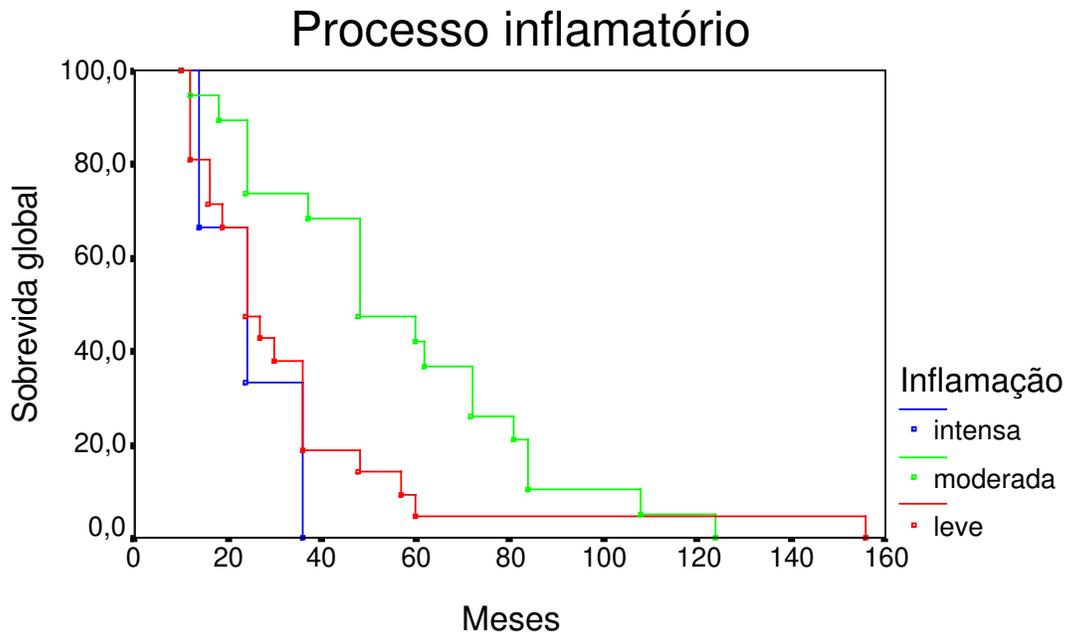


Figura 13 – Fator processo inflamatório peritumoral.

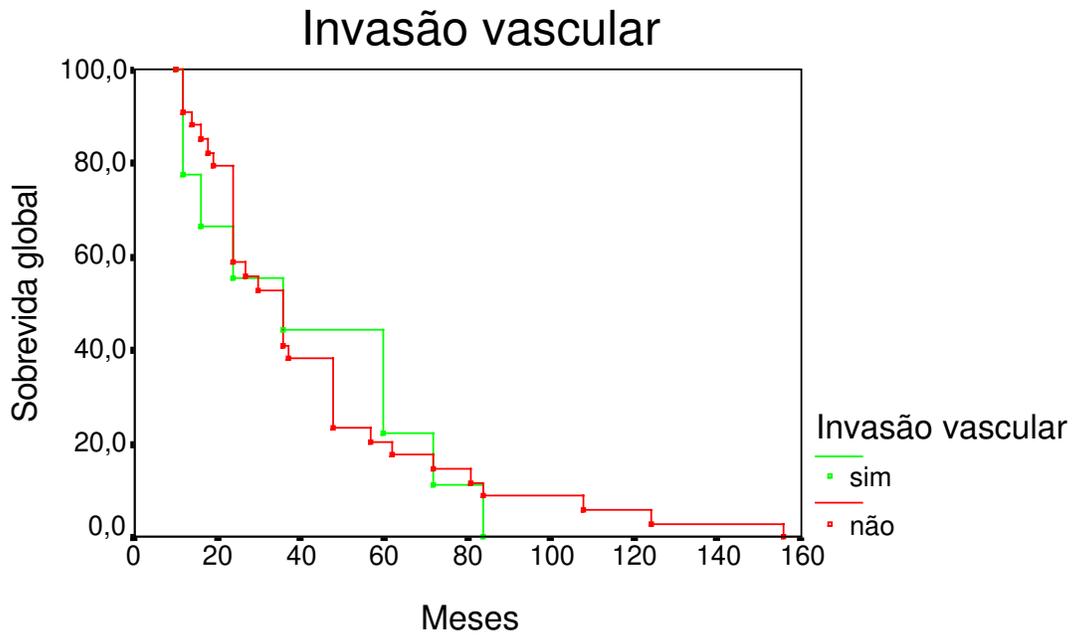


Figura 14 – Fator invasão vascular.

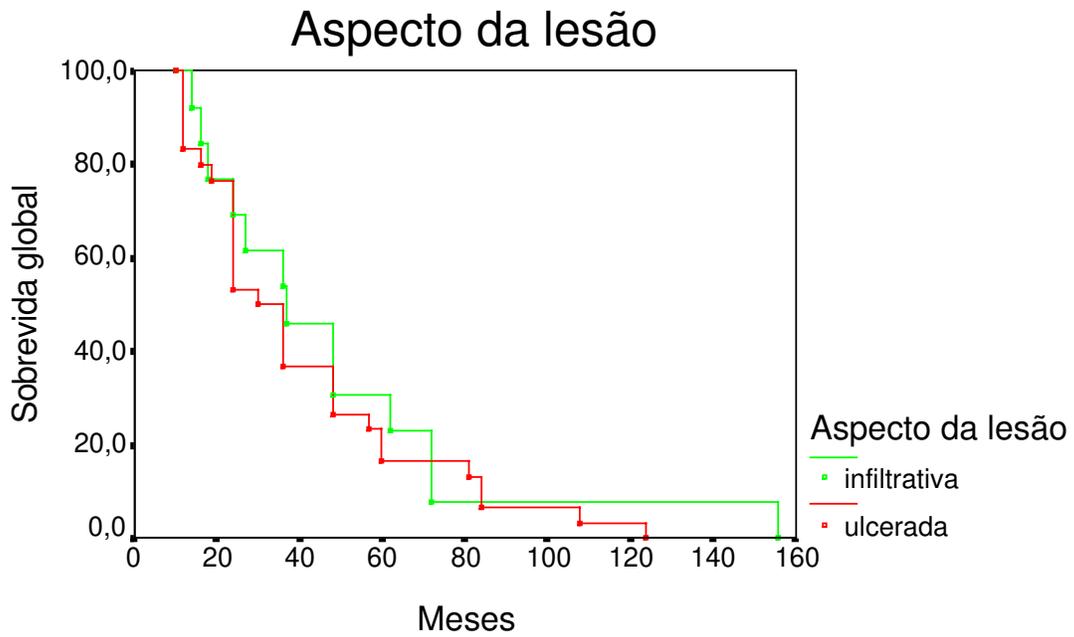


Figura 15 – Fator aspecto da lesão tumoral.

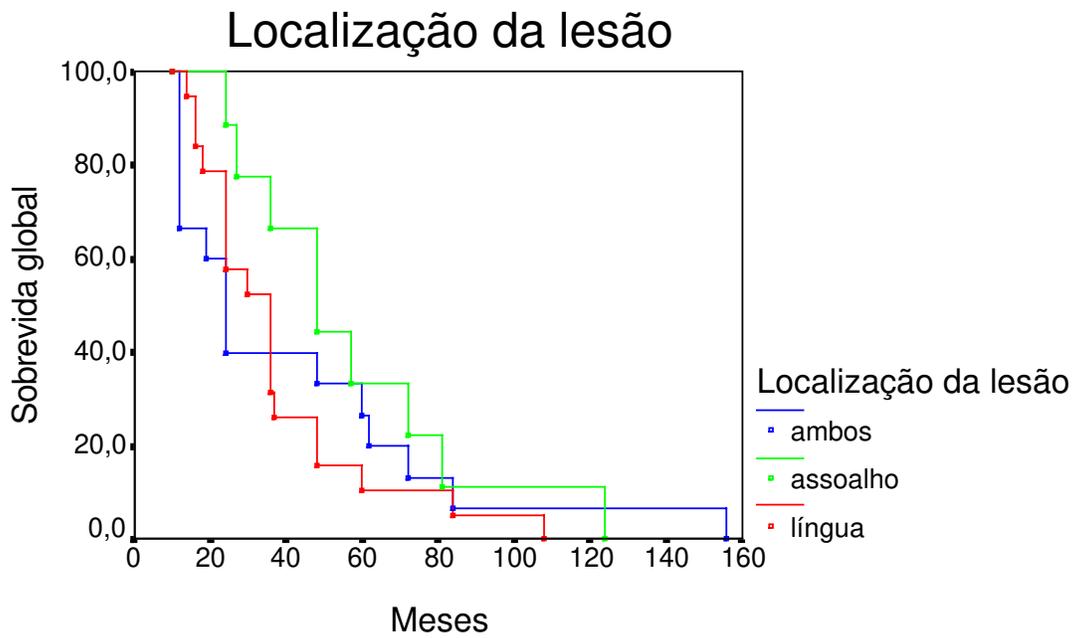


Figura 16 – Fator localização da lesão tumoral.

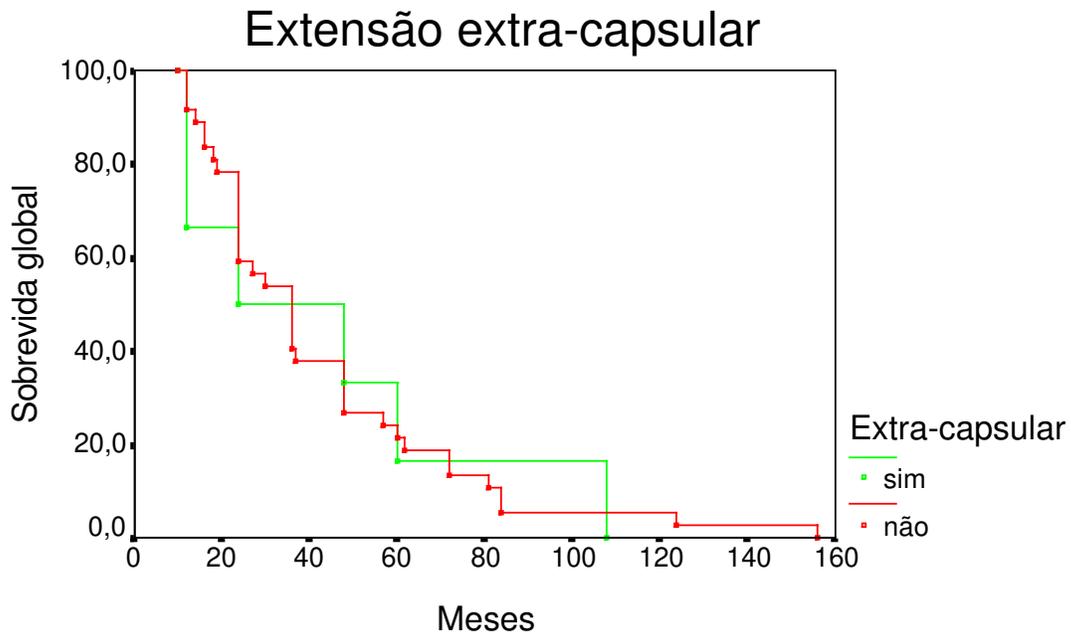


Figura 17 – Fator extensão extracapsular.

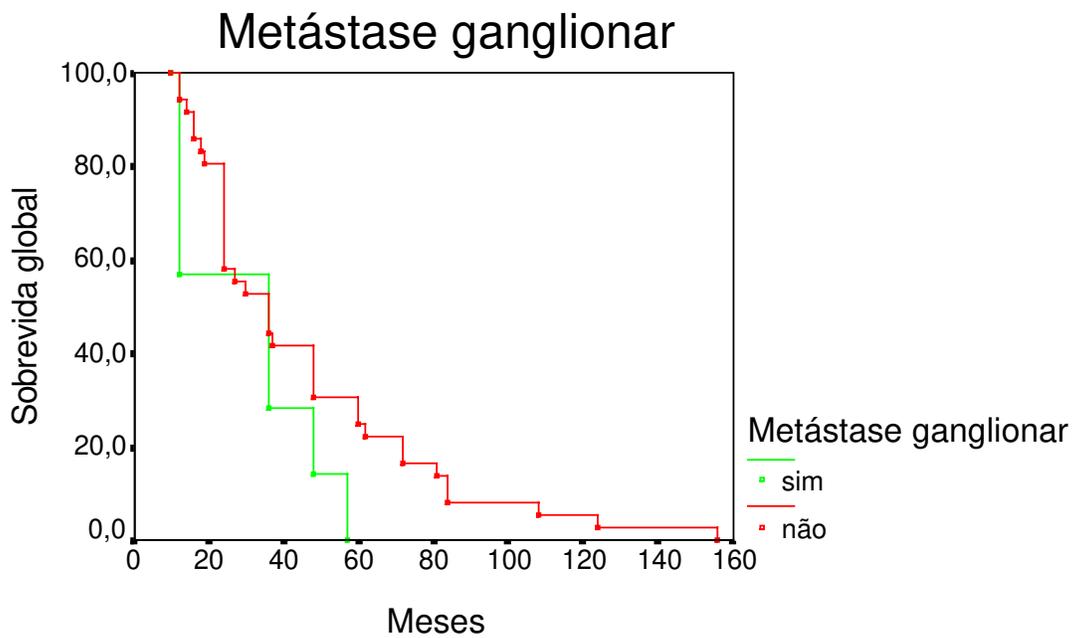


Figura 18 – Fator metástase ganglionar.

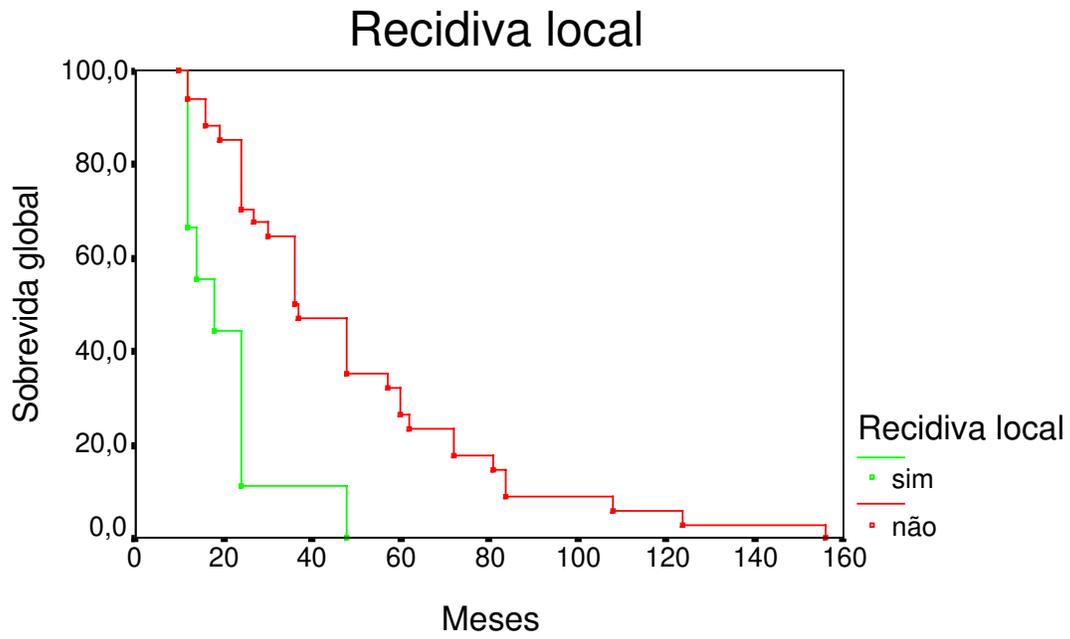


Figura 19 – Fator recidiva local.