

Ricardo Salinas Perez

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DA BOCA E OROFARINGE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação Ciências da
Saúde do Hospital Heliópolis – Hospitel,
São Paulo.

**São Paulo
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ricardo Salinas Perez

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DA BOCA E OROFARINGE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação Ciências da
Saúde do Hospital Heliópolis – Hosphel,
São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. Abrão Rapoport

**São Paulo
2007**

Ficha catalográfica

Perez, Ricardo Salinas

Estudo epidemiológico do carcinoma da boca e orofaringe / Ricardo Salinas Perez;

Orientador, Abrão Rapoport – São Paulo: 2007

XII, 54f ;30cm

Dissertação (mestrado) – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo / Hospital Heliópolis

Título em inglês: Epidemiologic study of squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx

1. estadiamento de neoplasias 2. carcinoma de células escamosas 4. boca 5. orofaringe.

Dedicatória

À minha mãe Miriam Perez de Salinas pelo cuidado, dedicação, incentivo e apoio que me fazem lembrar que tudo nesta vida é possível, quando se tem dedicação, determinação e fé em Deus. Sem ela nada seria possível. E acima de tudo pelo amor. E por todo o sacrifício feito durante nossas vidas, “que sirva de uma pequena recompensa para ti mamita”.

Ao meu pai German Salinas Mérida que sempre esteve comigo me apoiando e sendo um porto seguro na imensidão do mundo em que vivemos. Tenho muito orgulho de ter este pai exemplar ao meu lado.

Ao meu irmão German que nunca deixou de acreditar em mim e sempre me apoiou e incentivou no meu sucesso e no insucesso também; é uma vida inteira de muito companheirismo, luta, sacrifício e superação que nós guardamos nas nossas lembranças e nos nossos corações.

À minha companheira Carolina que me ajudou quando precisei.

Ao meu filho, que assim como eu, tem muito a apreender nesta vida. E que com meu trabalho consiga proporcionar conforto para o futuro dele.

Agradecimentos

Ao prof. Dr. Abrão Rapoport, pela paciência, dedicação e esforço que prestou em me orientando na tese aqui presente, não somente por fazer parte do trabalho, mas também por conseguir com sua orientação proporcionar a iniciação científica para mim e todos que tem o privilégio de serem orientados por este professor impar.

A minha companheira, Carolina pela colaboração e apoio na construção deste trabalho.

A meu pai, pelo apoio imprescindível para realizar este trabalho.

A minha mãe, por ser a pessoa que proporcionou o incentivo, entusiasmo e força, para seguir em frente.

Ao professor Odilon, pela sua infinita boa vontade e sua gana de colaborar sempre com determinação insuperável.

A todos os professores que estiveram conosco, proporcionando-nos uma boa formação com seus conhecimentos diversos, que tentamos entender e aprender sempre.

Resumo

Objetivo: estabelecer a relação entre variáveis demográficas, clínico-patológicas, hábitos, estadiamento e prognóstico das neoplasias malignas da boca e orofaringe.

Casuística e Método: em pesquisa retrospectiva observacional, foram estudados 552 pacientes que tiveram diagnóstico de carcinoma epidermóide da boca e orofaringe, atendidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - São Paulo de 2000 a 2004. As variáveis estudadas incluíram: gênero, etnia, idade, fumo, álcool, estadiamento e seguimento. A metodologia estatística utilizou tabelas, com distribuição das variáveis retiradas dos prontuários dos pacientes com as frequências absoluta e relativa, médias e tendência central e de dispersão, de acordo com o ano de diagnóstico e com o estágio da doença. Para variáveis nominais foi utilizado o teste do qui-quadrado, e para as numéricas contínuas – o teste t de Student não pareado, para a distribuição do estágio, e análise de variância de um passo (one way ANOVA) para distribuição de ano de diagnóstico da doença. **Resultados:** em relação ao gênero, houve um predomínio do masculino em relação ao feminino na proporção de 5:1, enquanto que, para a etnia, houve da branca em relação as demais, na proporção de 3:1. Quanto aos fatores de risco, a associação do tabagismo e etilismo se mostrou constante nos pacientes com câncer de boca e orofaringe, principalmente nos estágios avançados (III e IV). Quanto à localização, encontramos um nítido predomínio do andar inferior da cavidade oral, (língua, assoalho e gengiva) seguido da orofaringe, do palato e lábios, sendo que, somente na língua ocorre o diagnóstico precoce da doença. Quanto ao estadiamento, podemos destacar que não existe diagnóstico precoce no câncer de boca. Quanto ao seguimento, somente 25,5% dos pacientes examinados

sobreviveram o que mostra que para esta doença, o prognóstico é negativo e que os índices de sobrevida devem ser analisados com cuidado. Podemos ainda afirmar que, ao fim da pesquisa constatou-se um aumento dos casos de estadiamento inicial, (estádios I e II), e uma diminuição dos casos avançados (III e IV) no período de 2000 à 2004. **Conclusão:** houve uma frequência elevada do câncer da boca e orofaringe no gênero masculino, na proporção de 5:1 em relação ao gênero feminino. Os co-carcinógenos (tabaco e álcool) se mostraram presentes em todos os estádios da doença. A recidiva e a perda de seguimento estão associadas aos óbitos entre os pacientes com câncer de boca e orofaringe, onde os estádios avançados III e IV foram predominantes.

Abstract

Objective: to establish the relationship between demographic variables, clinico-pathological factors, habits, stage and prognostic of squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx. **Casuistic and Method:** retrospective observational study of 552 patients with squamous cell carcinoma of the mouth and oropharynx treated at the Department of Surgery of Head and Neck and Otorhinolaryngology of Hospital Heliópolis - São Paulo, from 2000 to 2004. The variables studied were: gender, ethnics, age, smoking, alcohol consumption, stage and follow up. A descriptive statistical analysis, with distribution of the variables from the patients' records and measurement of the absolute and relative frequencies, averages, and central tendency and dispersion, according to the year of diagnosis and stage of the disease were made. For nominal variables the qui-square test was used, and for continuous variables, the Student t test for the distribution of the stage, and "one-step" variance analysis (one way ANOVA) for distribution of year of diagnosis of the disease. **Results:** there was a prevalence of males over females in a 5:1 ratio, whereas for ethnics there was a prevalence of whites over the other ones in a 3:1 ratio. For risk factors, the association of smoking and alcohol consumption was constant in patients with mouth and oropharyngeal cancer, mainly in advanced stage (III and IV), demonstrating the connection between the co-carcinogens and these stages. For the location, was found a clear prevalence of the inferior portion of the oral cavity followed by the oropharynx, the palate and lips, and only in the tongue there is a precocious diagnosis. For the stage, was highlighted that early diagnosis doesn't occur in mouth cancer. For the follow up, there was a survival rate of only 25,5%. At the end of the study an increase in cases of initial stage (stages I and II), and a decrease in advanced cases (III and

IV) in the period between 2000 and 2004 was verified. **Conclusion:** there was a high incidence of mouth and oropharyngeal cancer on males, in a 5:1 ratio compared to females. The co-carcinogens were present in every stage of the disease. The relapse of the disease and segment loss are the usual determinants of death in patients with mouth and oropharyngeal cancer where advanced stages III and IV were prevailing.

Lista de abreviaturas e siglas

INCA	Instituto Nacional do Câncer
CEC	Carcinoma Espinocelular
Gy	Gaystroms
Hosphel	Hospital Heliópolis
pN+	Metástase em linfonodos positivos histológicos
IFG	Invasão Frontal Profunda
p	Probabilidade de ocorrer um determinado evento
NS	Não Suficiente
n	Numero de ocorrências

Lista de tabelas

	pag.
Tabela 1 = distribuição do numero e percentagem de ocorrências das variáveis do estudo de acordo com o ano de inclusão no estudo.	31
Tabela 2 = distribuição das médias e ou desvio padrão das variáveis contínuas de tempo e idade de estudo de acordo com o estádio.	34
Tabela 3 = distribuição do número e percentagem de ocorrência das variáveis do estudo de acordo com o estádio.	35

Sumário

Dedicatória_____	I
Agradecimentos_____	II
Resumo_____	III
Abstract_____	V
Lista de Abreviaturas_____	VII
Lista de Tabelas_____	VIII
1. Introdução_____	1
2. Objetivo_____	4
3. Revisão da Literatura_____	6
4. Material e Método_____	26
5. Resultados_____	30
6. Discussão_____	37
7. Conclusão_____	42
8. Referências bibliográficas_____	44
10. Anexos_____	50

1. Introdução

As neoplasias malignas da cavidade oral constituem-se num sério problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde de 2004, o câncer bucal é a 7ª neoplasia maligna mais freqüente no Brasil¹. Muitos fatores contribuem para o aumento crescente dessa neoplasia, sendo que o envelhecimento da população decorrente do desenvolvimento sócio-econômico impede mortes prematuras e permite que se estabeleçam programas de diagnóstico da doença, com conseqüente melhoria dos controles estatísticos populacionais. Todavia, a urbanização e o desenvolvimento tecnológico expõem a população às enfermidades dependentes de aditivos alimentares, pesticidas, poluição ambiental, tabagismo e etilismo. Esses dois últimos fatores são responsáveis pelo aumento do risco relativo da incidência do câncer bucal em até 140 vezes (INCA, 2004).¹

O problema do câncer bucal no Brasil é preocupante, pois o aumento das taxas de incidência e conseqüente mortalidade estão entre as mais elevadas do mundo. Além disto, o diagnóstico que pode ser realizado facilmente pela localização da neoplasia, é feito usualmente nas fases mais avançadas da doença (estádios III e IV), o que explica os maus resultados de sobrevida e óbitos por esta doença, independente do planejamento terapêutico adotado. Outro fator que merece ser mencionado é a falta de informação da população geral e dos profissionais de saúde na prevenção do câncer da boca e orofaringe que determina um atraso de diagnóstico, acarretando o início tardio do tratamento (INCA, 2004).¹

Quanto mais precoce o diagnóstico maior sucesso teremos no tratamento e na sobrevida, possibilitando com isso estratégias de saúde governamental

determinando que a população tenha acesso indiscriminado aos centros de tratamento do país.

Com relação à histopatologia, é sabido que 90% das neoplasias da boca são constituídas por carcinoma epidermóide de grau variado de diferenciação, o que por si só determina critérios rígidos de tratamento, onde a associação terapêutica é regra nos estádios III e IV, e a cirurgia ou radioterapia tem indicação formal nos estádios I e II.

Com a incorporação de conhecimentos de biologia molecular, novos esquemas terapêuticos estão sendo desenvolvidos no câncer da boca e orofaringe, com o conseqüente aumento dos resultados de sobrevida global e livre de doença.

O conhecimento do comportamento epidemiológico do carcinoma epidermóide da boca e orofaringe, nos diversos serviços, permitirá um planejamento adequado dos recursos preventivos, diagnósticos e terapêuticos para esta doença.

2. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram estabelecer as relações entre os fatores demográficos, estádios clínico-patológicos, hábitos, estadiamento e o seguimento no carcinoma epidermóide da boca e orofaringe, entre os casos atendidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

3. Revisão da literatura

Johnston et al (1977), estudaram usuários crônicos de álcool e fumo, e concluíram que houve aumento da incidência do carcinoma epidermóide da boca em relação à população que não era dependente destes hábitos. Em relação ao gênero, constataram uma incidência da neoplasia em 94% dos homens e 61% das mulheres que eram tabagistas, e 76% dos homens e 41% das mulheres que eram etilistas crônicos.²

Evans et al (1982), após estudo do sistema TNM de estadiamento do câncer bucal, concluíram que baseado em estudo de 170 pacientes, a sobrevida foi de 78% para estágio I, 67% para II, 36% para III, e 20% para IV. Isto demonstrou a relação do prognóstico com a incidência da neoplasia nos estádios avançados (III e IV).³

Rich et al (1984), estudaram 118 pacientes com carcinoma epidermóide da boca e orofaringe, avaliando-os de acordo com os sistemas TNM e STNMP. No entanto, ambos os sistemas de avaliação separaram os pacientes em bom e mau prognóstico. O sistema mais sofisticado (SNTP) não produziu nenhuma informação adicional, apesar de considerar um maior número de variáveis nos critérios de avaliação.⁴

Urist et al (1987), estudando 105 pacientes com carcinoma espino-celular da boca, observaram que, 10% apresentavam linfonodos metastáticos palpáveis. Para idade, tinham pacientes entre 43 e 90 anos tendo em média 71 anos. Destes, 36 pacientes tinham menos que 70 anos e 53 mais que 70. Quanto ao gênero, havia 12 homens e 77 mulheres. Quanto ao estágio, encontraram 22 pacientes no

estádio I, (25%); 30 no II (34%); 20 no III (22%); 17 no IV (19%). O tamanho do tumor teve distribuição semelhante: T1, 23 pacientes (26%); T2, 32 pacientes (36%); T3, 20 pacientes (22%); T4, 14 pacientes (16%). A sobrevida média foi de seis anos (entre dois e 16 anos). Mostraram que 30 dos 105 pacientes (28%) tiveram recidiva em média oito meses após a cirurgia. Não foi encontrada aparente diferença no prognóstico entre carcinomas com estádios II e III. Numa análise univariada, fatores como gênero, idade, estágio clínico, espessura do tumor e invasão do tumor, estão relacionados com a sobrevida. Numa análise multivariada, somente o fator espessura do tumor foi utilizado e mostrou que os pacientes que tem tumores com menos que 6 mm têm um excelente prognóstico, indiferentemente ao estágio do tumor.⁵

Brown et al (1989), avaliaram múltiplos fatores significantes no prognóstico sobrevida e recidiva do carcinoma epidermóide da boca em 87 pacientes. Destes, 39 estavam no assoalho da boca e 48 em região anterior de língua, com idades entre 50 e 70 anos, sendo 30 mulheres e 57 homens. Numa análise univariada, a espessura do tumor, tamanho, invasão perineural e envolvimento intralinfático do tumor se mostraram estatisticamente relacionados com a sobrevida, e poderiam ser aferidos em todos os tumores, quanto a espessura do tumor, não se mostrou relacionada com recidiva regional.⁶

Jones et al (1992), constataram que os estádios I e II de carcinoma epidermóide da boca, tem uma taxa alta de recidiva, dado o tamanho deles e a aparente facilidade para ressecção cirúrgica, sugerindo que para diminuir essa taxa deveria se aumentar a área de ressecção cirúrgica, e fazer ressecção eletiva ou

radioterapia no pescoço. Porém, isto exporia um número significativo de pacientes a uma morbidez desnecessária, associada a qualquer uma das modalidades. Numa tentativa de identificação dos pacientes com maior risco de recidiva, analisaram retroativamente fatores clínicos e histológicos associados a 49 pacientes com estádios I e II de carcinoma epidermóide da boca. Múltiplas análises revisadas constataram que quando as variáveis eram controladas, só a presença de uma margem cirúrgica comprometida ou a profundidade do tumor maior que 5 mm eram associadas significativamente com a recidiva. Cada um individualmente aumentou a probabilidade de recidiva em pelo menos três vezes mais.⁷

Bungaard et al (1992), selecionaram uma série sucessiva de 78 casos incidentes de carcinoma epidermóide da boca, num período de dois anos em uma população de 1,4 milhões de habitantes, para avaliação através de graduação histológica, fluxo citométrico, modelo esteriológico*, tamanho do tumor, e a classificação TNM. Constataram que, há uma diferença significativa entre o peso do volume do meio nuclear da leucoplasia e do carcinoma espino-celular da boca. Tamanho do tumor, estágio T, volume nuclear estimado esteriológicamente e perfil do meio nuclear, foram todos de valor prognóstico significativo em um único fator de análise com referência tanto na sobrevida como na recidiva. Os parâmetros histológicos da atividade mitótica, diferenciação morfológica nuclear, índice de malignidade no meio histológico e nível de aberração do DNA, não tiveram valor de prognóstico. O índice de prognóstico, baseado nos resultados da análise de Cox que incluiu estágio T e volume nuclear, foi altamente

* Esteriológico: modelo de análise histológica

correlacionado com sobrevida e recidiva. Essas descobertas poderiam contribuir para otimizar e individualizar o tratamento.⁸

Munk-Vinkland et al (1992) afirmaram que, apesar do número pequeno de pacientes com câncer de língua TI submetidos a tratamento cirúrgico, 30 à 40% dos casos apresentavam recidiva, e 50% dos pacientes reincidentes foram a óbito devido à doença. Na biópsia primária de 47 espécimes de pacientes com TINOM0 de carcinoma epidermóide móvel de língua, a aberração no conteúdo celular do DNA foi significativamente maior no grupo de recidiva, após tratamento cirúrgico, comparado com o grupo não reincidente. Os tumores ocorreram mais freqüentemente entre mulheres do que entre homens. Não foi encontrada uma correlação significativa entre a recidiva e o grau de diferenciação histológica ou espessura do tumor, que se presente poderia facilitar a seleção de estratégia adequada de tratamento e a citometria do DNA da imagem analisada e a validade.⁹

Jones et al (1994), estudaram os fatores de prognóstico em 524 pacientes com carcinoma epidermóide histologicamente provado da cavidade oral que não foram tratados previamente. Havia várias associações entre estágio de T e local, sendo o T1 mais freqüente na língua, o T2 na boca e no palato e T4 no assoalho da boca. As neoplasias do assoalho da boca tenderam a ser associadas mais freqüentemente com linfonodos cervicais positivos do que em outros locais (45%), enquanto que, tumores bem diferenciados e pequenos tenderam a não se associarem a doença linfonodal metastática. Uma análise univariada mostrou que tumores bem diferenciados tiveram uma sobrevida ligeiramente melhor que os

tumores pouco diferenciados (diferença de 8%). O índice de sobrevida caiu com o estágio T crescente e com aumento do estágio pT. Margens de ressecção comprometidas e estágio de pT avançado tiveram um prognóstico ruim em particular. A taxa de sobrevida também diminuiu com o crescente estágio N. O aumento do estágio N patológico e ruptura linfonodal afetaram adversamente o prognóstico. Quando os dados eram analisados pela regressão multivariada de Cox, foram encontrados apenas dois fatores significantes, que eram estágio T e estágio N. Ambos eram preditores altamente significantes de sobrevida; que diminuía em estádios mais avançados.¹⁰

Bundgaard et al (1994), tiveram como objetivo avaliar a influência do fumo e do consumo de álcool no prognóstico em 161 pacientes sucessivos com carcinoma epidermóide da boca. Os pacientes foram incluídos num estudo clínico experimental e epidemiológico para afiançar dados válidos em fumo e consumo de álcool. A análise univariada mostrou que os pacientes que consomem álcool acima da média, apresentaram prognóstico significativamente mais pobre que outros pacientes. Semelhantemente, pacientes com consumo de tabaco acima da média tiveram um prognóstico pior que outros pacientes. Foram relacionados fumo e consumo de álcool e cada um deles com gênero, estágio de T, estágio de N, estágio clínico e tamanho do tumor tendo um impacto de prognóstico significativo. Para elucidar se fumo e consumo de álcool tiveram valor independente no prognóstico, foi feita análise multivariada por meio da Cox de regressão de perigos proporcional. Esta análise mostrou a fase clínica, o tamanho do tumor e consumo de tabaco, mas não consumo de álcool. Assim, programas

para parar de fumar parecem sentir efeito positivo do ponto de vista profilático bem como terapêutico.¹¹

Kowalski (1996) realizou levantamento epidemiológico do câncer da boca e definiu as lesões cancerizáveis, apesar de a maioria dos carcinomas da boca não serem precedidos de nenhum tipo de lesão, aparecendo em áreas de mucosa aparentemente normal. Orientou o diagnóstico e demonstrou várias características demográficas, clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas relacionadas com o prognóstico do câncer da boca.¹²

Fang et al (1997), estudaram 57 pacientes entre janeiro de 1988 e julho de 1994, com carcinoma epidermóide da mucosa bucal tratados por cirurgia e radioterapia. De acordo com o Comitê Americano de Câncer, a distribuição em estádios foi: estágio II - 6; III - 21; IV - 30. A dose total de radioterapia atingida foi de 45 Gy a 68,4 Gy. Após três anos de controle loco-regional, a classificação quanto a controle loco-regional, sobrevida total, e vivo com doença foi de 64% 55% e 62 % respectivamente. Destes, 45% tiveram recidiva do tumor e somente dois pacientes com resgate cirúrgico ficaram assintomáticos. Numa análise univariada margens cirúrgicas comprometidas e invasão do tumor na pele da bochecha, tiveram significativa piora dos fatores de prognóstico no controle loco-regional. Numa análise multivariada, a invasão do tumor na pele da bochecha foi o único fator de prognóstico. A deficiência no controle loco-regional foi a maior causa de morte por carcinoma epidermóide da boca, justificando a complementação com radioterapia. Raramente recidivas foram detectadas

precocemente e tratadas com sucesso. Envolvimento da pele da bochecha é um importante fator de prognóstico de carcinoma da mucosa bucal.¹³

Gluckman et al (1997), analisaram 53 pacientes com TI de câncer espino-celular em assoalho da boca e superfície ventral da língua, com resultado clínico conhecido e arbitrariamente divididos em grupos, “agressivo” e “não agressivo”, baseados no seu comportamento clínico. Foram avaliados vários fatores do tumor numa tentativa de determinar se o comportamento poderia ser previsto. Nenhuma única técnica foi capaz de identificar comportamento “agressivo”, apesar de que, possivelmente, uma avaliação composta dos fatores pode ser promissora no futuro.¹⁴

Sobin et. al (1997), atualizaram o sistema TNM desenvolvido para classificar tumores malignos que foi iniciada entre os anos de 1943 e 1952 e somente em 1968 foi mundialmente aceito.¹⁵

Iro et al (1998), num estudo retrospectivo com 3247 pacientes com carcinoma de cavidade oral em orofaringe, laringe, glândulas salivares e seios maxilares, classificaram-nos de acordo com a quarta e quinta edição da classificação TNM, com uma atenção especial para a relevância do prognóstico no estágio IV especialmente em mucosa oral. Com base na quarta edição da classificação TNM, sem recidiva e com cinco anos de sobrevida, os resultados para os 3033 casos de câncer em mucosa oral foram calculados e os resultados de sobrevida foram para: estágio I-91%, II-78,6%, III-61,4%, IV-31%. Os cálculos baseados na quinta edição renderam os seguintes resultados: estágio I-91%, II-

72,2%, III-61,2%, IVA-32,4%, IVB-25,3%, IVC-3,6%. A revisão da classificação em estádios foi adequada e confirmou uma hierarquia no prognóstico. Porém uma distinção significativa no prognóstico entre N2 (estádio IVA) e N3 (estádio IVB) não pode ser encontrado.¹⁶

Neto et. al (1998), procuraram verificar a associação entre os estadiamentos clínicos e graduação histológica do câncer epidermóide de língua, e para tal, foram selecionados 65 casos de portadores da referida patologia de janeiro de 1990 até novembro de 1994, em que foram analisados seus prontuários e submetidos à avaliação microscópica. Assim, verificou-se que as neoplasias T1 apresentaram um comportamento histopatológico mais diferenciado enquanto que neoplasias T4 demonstraram uma menor diferenciação celular.¹⁷

Ainda existia controvérsia sobre se a radioterapia ou a cirurgia seria a modalidade terapêutica preferível para estágio I do Carcinoma Epidermóide de Lábio Inferior. Assim Visscher et al (1999), realizaram um estudo retrospectivo para comparar os resultados de ambas as modalidades de tratamento. Os resultados de 90 pacientes, que receberam radioterapia, e de 166 pacientes que sofreram cirurgia, como forma primária de tratamento de estágio I de Carcinoma Epidermóide do Lábio Inferior, foram avaliados, sendo que as taxas de controle local eram iguais tanto para radioterapia como para cirurgia. A taxa de sobrevida global para ambos os grupos era bem seme

univariada mostrou estatisticamente que os pacientes irradiados tiveram maior tamanho do tumor. A diferenciação histológica entre os dois grupos também era estatisticamente significativa sendo, todavia, mais comum no grupo irradiado. Análise multivariada mostrou que apenas, o tamanho do tumor foi uma informação de prognóstico independente significativa. As taxas de cura do Carcinoma Epidermóide de Lábio Inferior são favoráveis se tratados através de radioterapia ou cirurgia, e as taxas de controle local também são semelhantes. O grupo que foi tratado com radioterapia mostrou um aumento da incidência de metástase cervical, que se dava devido ao estágio T avançado nestes pacientes.¹⁸

Bankfalvi et al (2000), afirmam que as bases correntes da decisão terapêutica, calçadas no sistema tumor – nódulo - metástase (TNM), suplementado pela gradação histológica dos tumores tem-se provado imperfeita como indicador de prognóstico.¹⁹

Kowalski et al (2000), estudaram 513 pacientes com carcinoma epidermóide da cavidade oral para analisar as implicações da distribuição de metástases no pescoço, e o prognóstico da doença. Entre 1970 e 1992, todos esses pacientes foram tratados cirurgicamente, sendo que foi observado estágio I em 63 casos, II em 120 casos, III em 173 casos e IV em 157 casos. Foi executada dissecação do pescoço só em 448 pacientes (115 bilaterais). Numa análise multivariada, o nível de envolvimento do linfonodo foi o fator de prognóstico mais importante (riscos relativos de 1,8 a 2,5). As seguintes variáveis também foram associadas ao prognóstico: mobilidade do linfonodo, gênero, estágio T, idade e densidade do tumor. O nível de envolvimento ipsilateral de linfonodos foi

o fator de prognóstico mais significativo nos pacientes com câncer de boca que se submeteram a tratamento cirúrgico. Uma diminuição significativa da sobrevida foi detectada com relação ao envolvimento contralateral de múltiplos linfonodos. Os resultados apóiam a indicação de disseções de pescoço eletivas em pacientes de alto risco por que entre os casos que tiveram metástases, 50% não eram candidatos a tratamento de cura.²⁰

El-Husseiny et al (2000), para identificar os fatores de prognóstico de diferentes pacientes com carcinoma epidermóide de língua, estudaram 77 pacientes tratados no Hospital Especialista e Centro de Pesquisa Rei Faisal entre 1980 e 1989. Destes, vinte pacientes (26%) foram tratados somente com ressecção cirúrgica, 11 (14%) com radioterapia isolada, e 46 (60%) com cirurgia combinada com radioterapia. Dos pacientes, 47 (61%) eram T1-2, 28 (36%) T3-4 e dois tiveram Tx. Os linfonodos regionais estavam evidentes em 53 (69%) e continham metástases em 24 (31%). Houve recidiva em 30 pacientes (39%) dos quais nove eram locais, e regionais em 14, locoregional em cinco e locoregional com doença metastática em dois pacientes. O padrão de sobrevida de cinco e 10 anos para todos os pacientes foi de 65% e 53% respectivamente. Foram feitas análises univariada e multivariada, com sete variáveis: idade, gênero, mastigação de tabaco, fumo, estágio TNM, margens cirúrgicas (livres ou comprometidas) e tratamento (ressecção, radioterapia, ou a combinação das duas). Em análise univariada, mastigação de tabaco, fumo, margens de ressecção comprometidas, linfonodos regionais envolvidos, tumores T4 e os pacientes tratados com radioterapia apenas foram associados com uma pobre sobrevida global. Fatores associados à menor sobrevida foram idade, mastigação de tabaco, margens de

ressecção comprometidas e fumo. Em análise multivariada, margens de ressecção comprometida e fumo eram associadas à sobrevida global menor e sobrevida livre de recidiva, enquanto que mastigação de tabaco influenciou apenas na recidiva. Margem de ressecção comprometida e fumo foram os únicos fatores de prognóstico independente que afetaram a sobrevida global sem recidiva. Os que mastigaram tabaco apresentaram alto risco de fracasso locoregional.²¹

Bhatavdekar et al (2000), concluíram que os fatores de prognóstico, decorrentes da classificação TNM tem limitações, pois devemos considerar os resultados imunohistoquímicos e de biologia molecular para conjuntamente com os fatores puramente clínicos nos permitam prognosticar o carcinoma espinocelular.²²

Herter et al (2000), definiram em estudo que o álcool e o fumo são os principais fatores etiológicos, encontrados em cerca de 80% dos pacientes portadores de câncer oral e tem uma proporção de 5:1 (masculino/feminino) sendo que em 90% dos casos os carcinomas são de células epidermóides, e que as metástases à distancia são incomuns nos tumores T1, T2 e T3. Quanto ao prognóstico os estádios I e II são favoráveis à cura em torno de 75 %, todavia, nos estádios III cai para 50 % e nos estádios IV somente 10%.²³

Herter et al (2000), em estudo de câncer de lábio preconizou o tratamento como sendo para Estádio 0: cirúrgico (vermelhectomia labial); Estádio I : cirúrgico (ressecção simples em “v” ou “w” com margens cirúrgicas clínicas mínimas de 0,5 cm); Estádio II: cirúrgico (ressecção simples em “w” com

margens cirúrgicas clínicas mínimas de 0,5 cm); Estádio III : cirúrgico (ressecção retangular com margem cirúrgica de 1 cm), e esvaziamento cervical parcial supra-omohioideo); Estádio IV : tratamento multidisciplinar (a- tratamento cirúrgico; b- quimioterapico neo-adjuvante pré-operatório; c- radioterápico no pós-operatório). Quanto ao prognóstico, definiu que os fatores negativos são: invasão linfática vascular, neoplasias pouco diferenciadas ou indiferenciadas, metástases com ruptura de cápsula linfonodal e recidiva.²⁴

Herrera et al (2001), apresentaram estudo de 94 casos com carcinoma espino-celular da cavidade oral. Neste constaram 86 homens e oito mulheres com idade média de 61 anos, sendo 74% fumantes e 70% alcoólicos freqüentes. A maioria dos casos apresentaram estádios avançados III e IV (76%) com (61%) de adenopatias clinicamente significativas. A sobrevida em cinco anos dos que tinham estágio I foi de 70%; II 85%; III 58%; IV 17%. Concluíram que, a variável que tem maior valor no prognóstico é a avaliação linfonodal, mas nos casos N0 e N1, a classificação clínica é insuficiente, sendo necessário o estudo histológico após esvaziamento cervical ganglionar eletivo.²⁵

Wunsch-filho et al (2002) estudaram a ocorrência de câncer oral e de faringe na população de cinco regiões brasileiras, por meio das tendências e taxas de incidência de mortalidade. Informações complementares foram colhidas relativas à prevalência dos fatores de risco na tentativa de estabelecer alguma conexão etiológica com o índice de mortalidade observado. Tanto para taxas de incidência como para taxas de sobrevida, foi detectada uma alta incidência entre homens na região sul-meridional. Devido ao fato de que no Brasil as informações

de sobrevida no câncer oral e de faringe serem restritas, ocorre um atraso na análise de sobrevida regional. Este estudo concluiu que a maioria dos diagnósticos foi detectada em estádios avançados da doença, o que implica numa taxa de sobrevida inferior a cinco anos no Brasil, sendo que o câncer de língua se mostrou como o pior em relação á taxa de sobrevida. Além dos fatores de risco próprios para os carcinomas, oral e de faringe, registramos no Brasil uma forte ligação com fatores de risco da população, junto com o baixo padrão de vida, a higiene oral e estado nutricional pobre.^{26.}

Sutton et al (2003), buscaram examinar os fatores associados às margens cirúrgicas exíguas ou envolvidas no acompanhamento do carcinoma espino-celular. Num levantamento, 200 pacientes consecutivos com carcinoma espino-celular sem tratamento prévio foram estudados. Vários parâmetros clínicos, operacionais e patológicos foram relacionados com o estado das margens cirúrgicas, bem como o tempo para recidiva, e sobrevida, nesses pacientes. Destes, 107 (53,5%) tiveram margens exíguas, 84 (42%) próximas, nove (4,5%) envolvidas. Pouca relação foi encontrada entre o estado da margem cirúrgica e fatores clínicos, mas em contraste, constataram alta relação entre indicadores histológicos de agressividade da doença e margens cirúrgicas, próximas ou com comprometimento. Estes resultados implicam que margem cirúrgica, em pacientes com carcinoma espino-celular submetidos a tratamento cirúrgico, poderia ser considerada um indicador da agressividade da doença.²⁷

Dantas et al (2003), analisaram 16 casos de carcinoma epidermóide de língua selecionados dos arquivos do Hospital do Câncer de Natal, e concluíram

que, a classificação TNM apresenta correlação significativa com o prognóstico, mas que não apresenta nenhuma correlação com o grau de malignidade.²⁸

Bettendorf et al (2004), revisaram alguns prognósticos promissores e marcadores preditivos que podem ajudar o clínico a melhorar a precisão do prognóstico e definir o acompanhamento individual mais apropriado para pacientes com câncer oral.²⁹

Amaral et al (2004), analisaram as taxas de metástase oculta como fator de prognóstico para estádios clínicos I e II de carcinoma espino-celular da língua e de assoalho da boca. Para isso, revisaram os pacientes com carcinoma espino-celular de língua e assoalho da boca, sem ter tido tratamento cirúrgico anterior, entre 1965 e 1998. Incluindo 193 pacientes neste estudo, destes 145 homens (75,1%) com idades que variaram de 29 a 89 anos (media, 60 anos). O local do tumor era língua em 132 casos (68,4%), assoalho de boca em 45 (23,3%) e ambos em 16 (8,3%). Com respeito ao estágio, 85 casos estavam em estágio clínico I (44,0%), e 108 em II (56%). 117 pacientes (60,6%) foram submetidos à dissecação de pescoço, e 27 (23,1%) tiveram metástase em linfonodos (pN+). O único fator associado à presença de metástase oculta para todos os pacientes foi a presença de infiltração muscular. Para pacientes com tumores de língua, a presença de embolia vascular e a presença de reação desmoplásica; para os que apresentaram tumores de assoalho da boca e tumores T2, o grau histológico. A sobrevida em cinco anos era de 66,4% e a sobrevida global em cinco anos 68,5%. O único fator associado com sobrevida foi à presença de infiltrado muscular, e com sobrevida global gênero e estágio clínico. Tumores de língua e assoalho de boca nas fases iniciais

que tiveram infiltrado muscular mostraram uma probabilidade maior de metástase oculta, e índice de sobrevida mais baixo. Os pacientes com tumores T2 mostraram uma sobrevida pior quando associados ao gênero masculino.³⁰

No Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro – INCA (2004), foram estudadas a epidemiologia, as taxas de incidência e estadiamento do câncer da boca e orofaringe bem como os fatores de prognóstico e terapias para os diversos estádios desta patologia.¹

O câncer oral de língua nos estádios I e II geralmente tem prognóstico favorável, mas existem alguns casos de câncer precoce com prognóstico pobre, conhecidos por ter uma propensão à metástase linfonodal sub-clínica. Goto et al (2005), estudaram 90 casos sem tratamento prévio com estádios I e II de câncer oral de língua. Investigaram as associações dos fatores clínico-patológicos que levam à doença, e também, examinaram o curso pós-operatório em pacientes com prognóstico pobre. A causa mais comum de morte era metástase à distancia. Metástase linfonodal cervical tardia, era a variável de prognóstico significativa independente. Desde que a metástase em linfonodo cervical pudesse ser tratada com cirurgia de cura, o escopo central é controlar os pacientes com metástase à distancia que estão livres da doença loco-regional.³¹

Como existiam controvérsias consideráveis na literatura concernentes ao andamento clínico de pacientes jovens com carcinoma espino-celular, Sasaki et al (2005), procuraram avaliar os aspectos clínico-patológicos do carcinoma espino-celular da boca em pacientes jovens, sendo que num total de 529 pacientes com

diagnóstico de carcinoma espino-celular, 35 (6,6%) estavam com idade abaixo de 40 anos. Este grupo foi comparado com um grupo controle de 110 casos com idade acima de 40 anos para determinar se havia alguma diferença nos aspectos clínico patológicos entre os dois grupos. No grupo jovem, havia 20 homens e 15 mulheres, e o local mais freqüente foi a língua (51,3%), seguido pelo assoalho de boca, mucosa bucal, e gengiva alveolar superior e inferior. O controle padrão local e regional foi de 64,8% que foi similar aos pacientes mais velhos deste estudo. Assim, o prognóstico do carcinoma espino-celular da boca nos pacientes mais jovens não parece ser diferente que nos pacientes mais velhos. Análise univariada mostrou que o estágio clínico e modo de invasão foram os fatores mais significantes no prognóstico tanto entre os pacientes jovens como entre os mais adultos.³²

Kurokawa et al (2005), estudaram os aspectos clínico-patológicos de 124 pacientes consecutivos, vistos entre janeiro de 1985 a dezembro de 1999, com carcinoma espino-celular de língua. A idade média foi de 58,8 anos, e a proporção de homens–mulheres foi de 8:1, havendo 41, 40, 30 e 13 casos nos estádios I, II, III e IV respectivamente. Os fatores clínico-patológicos, especialmente o grau histológico na invasão frontal profunda (IFG), foram analisados para determinar fatores preditivos de prognóstico. Com cinco anos de sobrevida á doença, os pacientes tratados com objetivos curativos foi de apenas 66,7%. Fatores clínico-patológicos significativamente associados com o prognóstico foram classificados: tamanho do tumor, estágio, profundidade do tumor, aparência microscópica, metástase linfonodal cervical e IFG. Numa análise multivariada, pacientes com tumor com profundidade maior ou igual á 4 mm, IFG com pontuação maior ou

igual a oito pontos e metástase linfonodal, tiveram uma sobrevida à doença reduzida, enquanto que com IFG maior que 11 pontos, tiveram um valor preditivo para metástase linfonodal. Portanto, foi descoberto que um alto grau de malignidade de IFG, teve alto valor no prognóstico do carcinoma espino-celular de língua.³³

Costa et al (2005), se propuseram a correlacionar a classificação TNM com características histopatológicas (grau de queratinização, pleomorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltração linfocítica), e o grau de malignidade histológica em 38 casos de carcinoma epidermóide da boca em área de lesão mais profunda em estudo retrospectivo no Hospital Dr.Luis Antonio, Natal - Rio Grande do Norte – Brasil. Os dados da classificação TNM foram obtidos através de análise e gravações médicas, e dois patologistas fizeram análise histopatológica nos casos onde foram encontradas correlações significantes entre o estágio clínico de TNM e média do grau de malignidade, e parâmetros histopatológicos, como pleomorfismo nuclear e grau de queratinização. Além disso, havia também correlação significativa entre infiltração linfocitária e pleomorfismo nuclear com a classificação TNM quando agrupados em dois grupos: estádios I, II e estádios III e IV. Assim, a classificação TNM bem como o grau de malignidade tem estatisticamente correlação significativa como grau de queratinização, pleomorfismo nuclear e infiltração linfocítica. Esses resultados altamente significantes indicaram que, histologicamente áreas invasivas poderiam ser primeiramente responsáveis pelo comportamento clínico do tumor e isto pode ser importante para o comportamento do carcinoma espino-celular da boca.³⁴

Choi et al (2006), investigaram o valor prognóstico de dados clínicos e demográficos, foram revisados retrospectivamente um total de 861 pacientes com carcinoma espino-celular que receberam tratamento entre 1984 e 1996, nos 22 hospitais da Coréia. Com atenção para as diversas características dos pacientes, incluíram: idade no diagnóstico, gênero, local, estágio TNM e tratamento. Fatores independentes de pacientes e tratamento relatados que influenciaram significativamente o efeito da doença após o tratamento, foram analisados. Para avaliar os fatores independentes envolvidos no padrão de sobrevida, foram realizadas análises univariada e multivariada dos dados de sobrevida usando o modelo de risco proporcional Cox. O modelo de sobrevida estruturado foi também derivado usando a estrutura de sobrevida com identificação imparcial de interação. A análise regressiva multivariada de Cox mostrou que idade, gênero, estágio composto e método de tratamento foram fatores de prognóstico independentes e significantes. Dose de radiação, estágio, tamanho do tumor, e idade do paciente também influenciaram o tempo de sobrevida visto que carcinoma espino-celular é um câncer extremamente maligno e os fatores de prognóstico são múltiplos e complexos. Baseado nos resultados deste estudo acredita-se que o prognóstico do carcinoma espino-celular poderia depender diretamente do estágio do câncer como determina a classificação TNM. Além disso, o padrão de sobrevida é positivamente afetado pelo tratamento do pescoço, assim podemos prevenir mais tarde uma doença no pescoço devido ao crescimento persistente de metástases ocultas.³⁵

Garzino et al (2006), analisaram os resultados de pacientes que se submeteram à cirurgia de carcinoma espino-celular da boca para identificar o

valor prognóstico de alguns fatores. De um total de 145 pacientes que passaram por cirurgia de carcinoma espino-celular entre 1989 e 2002, foram estudados, 109 que receberam radioterapia pós-operatória. Para cada paciente, dados pessoais como consumo de álcool, tabaco, sintomas, achados histológicos, tratamento e resultados foram gravados e analisados estatisticamente. A curva de sobrevida foi calculada usando o algoritmo Kaplan-Meier, e a diferença de sobrevida entre os grupos foi examinada. O padrão total de sobrevida estava dentro do previsto relatado. O valor prognóstico de muitos parâmetros está largamente reconhecido, a avaliação combinada de fatores compostos é promissora.³⁶

Endo et al (2006), concluíram que o estadiamento TNM, como preditivo de diagnóstico, tem que ser obrigatoriamente associado a parâmetros moleculares para uma correta metodologia terapêutica.³⁷

Berto et al (2006), estudaram a sobrevida de pacientes portadores de carcinoma espino-celular de faringe, a partir do estadiamento e tratamento isolado ou associado, (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). Considerando como variáveis o gênero, etnia, sintomas, estadiamento, tratamento a sobrevida após cinco anos foi satisfatória nos estádios iniciais na oro e hipofaringe com o tratamento cirúrgico e na nasofaringe com tratamento quimioterápico associada à radioterapia.³⁸

4. Material e Método

4.1 Material

Este trabalho é um levantamento epidemiológico retrospectivo de 552 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide da cavidade oral e orofaringe, tratados no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - Hospitel- São Paulo – SP – Brasil, do período de 2000 a 2004.

4.2 Método

Foram coletados dados de prontuários dos pacientes para uma ficha desenvolvida pelo pesquisador para tombamento das informações (modelo no anexo I)

Estas fichas contem espaços para coletar as seguintes informações: nome, código do processo, gênero, idade, etnia, alcoolismo, fumo, sitio da lesão, classificação TNM e seguimento.

Variáveis do Estudo

Quanto às variáveis do estudo, aferimos a idade em anos completos, gênero (masculino e feminino) etnia (branco, negro, pardo e amarelo), hábitos (álcool e fumo).

Quanto ao consumo de álcool e fumo, classificamos em SIM e NÃO, para

quem tem o hábito e para quem não tem respectivamente.

Quanto à quantidade consumida, classificamos de acordo a uma escala em que para tabaco:

- + consome 10 cigarros com filtro/dia, ou dois cigarros sem filtro/dia.
- ++ consome 20 cigarros com filtro/dia, ou quatro cigarros sem filtro/dia.
- +++ consome 30 cigarros com filtro/dia, ou seis cigarros sem filtro/dia.
- ++++ consome 40 cigarros com filtro/dia, ou mais que seis cigarros sem filtro/dia.

Para o etilismo usamos uma escala onde:

- + consome um dose/dia de destilados, ou meia garrafa/dia de fermentados.
- ++ consome dois doses/dia de destilados, ou 1 garrafa/dia de fermentados.
- +++ consome três doses/dia de destilados, ou 1 e meia garrafas/dia de fermentados.
- ++++ consome quatro doses/dia ou mais de destilados, ou 2 garrafas/dia de fermentados.

Quanto à localização, foram observadas as sub-regiões da cavidade oral e da orofaringe.

Estadiamento - segundo a classificação TNM- 1997 (internacional), subdivididos em estádios I, II, III e IV.¹⁵

Seguimento – classificado em vivo sem doença, vivo com doença, óbito

por outros motivos e óbito por doença (CEC) para este foram incluídos os pacientes que perdera seguimento por mais de dois anos.

Método Estatístico

A estatística descritiva foi contemplada através de tabelas vinculadas com distribuição das variáveis nominais (gênero, etnia, fatores de risco, local da lesão, seguimento e ano do diagnóstico) ou numéricas (idade, tempo de tabagismo e tempo de etilismo) em frequências absoluto-relativas e medidas de tendência central e dispersão, de acordo com o ano de diagnóstico e estágio (agrupados em estágio inicial I e II e avançado III e IV).

Para a inferência estatística (teste de hipóteses) das variáveis nominais não paramétricas, distribuídas em tabelas de associação, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para as variáveis numéricas contínuas optou-se pela comparação com testes paramétricos de acordo com as possibilidades de evento da variável independente - teste t de Student não pareado para a distribuição do estágio (análise bivariada) e análise de variância de um passo (one way ANOVA) para a distribuição do ano de diagnóstico (análise multivariada).

A significância estatística foi descrita, nas tabelas de associação, com asteriscos acompanhados da apresentação do valor da probabilidade associada ao evento (p). Os casos de ausência de significância estatística foram indicados com a sigla NS. Em todas as situações de análise foi escolhido um erro alfa menor do que 5% ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

5. Resultados

A tabela 1 mostra a distribuição das variáveis em relação ao ano de inclusão.

Tabela 1 – distribuição (n e %) das variáveis de estudo de acordo com o ano de inclusão dos participantes.						
Variáveis	Ano de inclusão					Total
	2000	2001	2002	2003	2004	
Gênero^{NS} (n = 551)						
Masculino	56 (84,8)	83 (89,2)	76 (79,2)	103 (81,7)	138 (81,2)	456
Feminino	10 (15,2)	10 (10,8)	20 (20,8)	23 (18,3)	32 (18,8)	95
Etnia^{NS} (n = 550)						
Branços	52 (78,8)	65 (70,7)	75 (77,3)	90 (72,0)	132 (77,6)	414
Negros	7 (10,6)	16 (17,4)	15 (15,5)	17 (13,6)	26 (15,3)	81
Amarelos	1 (1,5)	0 (0,00)	1 (1,0)	1 (0,8)	1 (0,6)	4
Pardos	6 (9,1)	11 (12,0)	6 (6,2)	17 (13,6)	11 (6,5)	51
Fatores de risco^{NS} (n = 552)						
Tabagismo	4 (6,1)	10 (10,2)	12 (12,4)	11 98,7	20 (11,8)	57
Etilismo	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (2,4)	5 (2,9)	8
Ambos	55 (83,3)	78 (83,9)	76 (78,4)	103 (81,7)	131 (77,1)	443
Nenhum	7 (10,6)	5 (5,4)	9 (9,3)	9 (7,1)	14 (8,2)	44
Local da lesão^{NS} (n = 552)						
Loja tonsilar	7 (10,6)	12 (12,9)	8 (8,2)	10 (7,9)	17 (10,0)	54
Área retromolar	2 (3,0)	1 (1,1)	4 (4,1)	8 (6,3)	15 (8,8)	30
Soalho da boca	15 (22,7)	25 (26,9)	21 (21,6)	30 (23,8)	42 (24,7)	133
Língua	19 (28,8)	21 (22,6)	21 (21,6)	19 (15,1)	33 (19,47)	113
Gengiva	5 (7,6)	9 (9,7)	6 (6,2)	9 (7,1)	12 (7,1)	41
Lábio	4 (6,1)	2 (2,2)	4 (4,1)	14 (11,1)	11 (6,5)	35
Região jugal	1 (1,5)	0 (0,00)	4 (4,1)	6 (4,8)	3 (1,8)	14
Palato	3 (4,5)	8 (8,6)	13 (13,4)	11 (8,7)	11 (6,5)	46
Orofaringe	10 (15,2)	15 (16,1)	16 (16,5)	19 (15,1)	26 (15,3)	86
Estádios* (n = 525)						
Estádio I	5 (7,6)	2 (2,4)	1 (1,1)	7 (5,8)	23 (14,0)	38
Estádio II	7 (10,6)	17 (20,0)	16 (17,8)	32 (26,7)	41 (25,0)	113
Estádio III	9 (13,6)	20 (23,5)	28 (31,1)	23 (19,2)	36 (22,0)	116
Estádio IV	45 (68,2)	46 (54,1)	45 (50,0)	58 (48,3)	64 (39,0)	258
Seguimento** (n = 550)						
Óbito por câncer	34 (51,5)	35 (37,6)	42 (43,3)	57 (45,6)	52 (30,8)	220
Óbito por outras causas	0 (0,00)	2 (2,2)	0 (0,00)	3 (2,4)	0 (0,00)	5
Perda de seguimento	23 (34,8)	33 (35,5)	30 (30,9)	42 (33,6)	57 (33,7)	185
Vivo com doença	0 (0,00)	10 (10,8)	14 (14,4)	6 (4,8)	20 (11,8)	50
Vivo sem doença	9 (13,6)	13 (14,0)	11 (11,3)	17 (13,6)	40 (23,7)	90
NS = diferença não significativa (p > 0,05) * = diferenças significativas * p < 0,001						
** p = 0,002						

De acordo com a tabela 1, constatamos que com relação ao gênero houve predomínio do masculino (456 casos) em relação ao feminino (95 casos), permitindo estabelecer uma relação de 5:1. Na análise do quinquênio, percebemos que o percentual de incidência no gênero masculino se mantém sem alteração significativa variando de 79,2% á 89,2%. Quanto ao gênero feminino, percebemos nesse período, diferença mais acentuada com percentagem variando de 10,8% para 20,8%. Todavia não houve variações estatísticas significantes, apesar de notarmos uma discreta tendência ao aumento da incidência de casos do sexo feminino comparando o inicio e o fim do período pesquisado.

Para etnia, houve o predomínio dos brancos com 75,3% em relação aos negros com 14,7%, pardos com 9,3% e apenas 0,7% de amarelos num total de 551 casos com informação, o que demonstra uma proporção de 3:1. Tais variações se mantiveram praticamente constantes no período analisado, o que demonstra que a mobilidade étnica é uma constante, mesmo não sendo significativa do ponto de vista estatístico.

Quanto aos fatores de risco, a associação do tabagismo e etilismo é muito impactante no câncer da boca e de orofaringe, (valores variando de 77,1% a 83,9%, por ano pesquisado) sendo um total de 443 pacientes (80,3%) de todos os pacientes estudados apresentaram esta associação. Já o uso isolado de álcool e do tabaco (1,4% e 10,3% respectivamente), não foram impactantes na casuística bem como a não utilização dos mesmos restringiu-se às cifras de 8,0%, não sendo significativa estatisticamente.

Quanto à localização da lesão, houve um nítido predomínio do andar inferior da boca com 317 pacientes (57,5%), seguido da orofaringe com 140 pacientes (25,3%), depois palato e lábios com 11 casos e (6,5%) ambos, não sendo significativo o local do diagnóstico inicial no carcinoma epidermóide da boca e orofaringe.

Para o seguimento, consideramos o óbito por câncer em 220 pacientes (40,0%), a perda de seguimento em 185 pacientes (33,6%). Foram a óbito 405 pacientes (73,3%), tivemos 90 pacientes que estão vivos (16,3%) e vivos com doença 50 pacientes (9,0%). Podemos considerar que 140 pacientes (25,5%) constituem o grupo que está vivo dos quais 90 pacientes estão vivos assintomáticos, o que permite afirmar que somente 25,5% dos nossos pacientes sobreviveram aos procedimentos terapêuticos estabelecidos.

Quanto aos hábitos de fumo e álcool, aferimos que o tempo médio de uso em nossos pacientes foi de 56 ± 13 anos para o tabagismo e 34 ± 13 anos para o etilismo, sem a observação de mudanças anuais no tempo médio de uso ou comportamento quanto ao consumo de co-carcinógenos.

Quando consideramos as mesmas variáveis para estádios iniciais (I e II) e avançados (III e IV), os mesmos fatos se repetem, não ocorrendo variações das variáveis: idade, tabagismo e etilismo que alterassem os seus valores no início e no fim da doença (Tabela 2)

Tabela 2 – distribuição das médias $\pm$ desvio padrão das variáveis contínuas de tempo e idade, de estudo de acordo com o avanço de estágio ao diagnóstico.

Variáveis	Estádio ao diagnóstico		Total
	Inicial (I e II)	Avançado (III e IV)	
Idade (anos) ^{NS}			
Média ± desvio padrão	57 ± 13	56 ± 12	56 ± 12
Tempo de tabagismo (anos) ^{NS}			
Média ± desvio padrão	39 ± 13	39 ± 13	39 ± 13
Tempo de etilismo (anos) ^{NS}			
Média ± desvio padrão	34 ± 13	34 ± 12	34 ± 13
NS = diferença não significativa (p > 0.05)			

Com relação à distribuição das variáveis do estudo, em função dos estadiamentos, inicial (I e II) e avançado (III e IV) houve uma distribuição que nitidamente permite aferir uma discreta tendência ao aumento de casos iniciais no fim do quinquênio em relação ao início, e uma discreta diminuição dos casos avançados no mesmo período (Tabela 3).

Com relação ao gênero, houve uma distribuição mais equilibrada no diagnóstico precoce ocorrendo um desequilíbrio nos casos avançado. Percebe-se que nos estádios iniciais a relação de gênero (masculino feminino) foi de 3:1, e nos estádios avançados foi de 5:1, o que permite afirmar que, existe uma tendência ao não cuidado para com esta doença por parte do gênero masculino.

Quanto à etnia nos estádios iniciais, a distribuição se mostrou com predomínio dos brancos em relação aos demais, o que se repete nas fases avançadas da doença.

Tabela 3 – distribuição (n e %) das variáveis de estudo de acordo com o avanço de estágio ao diagnóstico dos participantes.

Variáveis	Estádio ao diagnóstico				Total		p
	Inicial (I e II)		Avançado (III e IV)				
	n	%	n	%	n	%	
Ano de diagnóstico (n = 525)							
2000	12	18,2	54	81,8	66	100	0,001
2001	19	22,4	66	77,6	85	100	
2002	17	18,9	73	81,1	90	100	
2003	39	32,5	81	67,5	120	100	
2004	64	39,0	100	61,0	164	100	
Gênero (n = 524)							
Masculino	117	26,9	318	73,1	435	100	0,039
Feminino	34	38,2	55	61,8	80	100	
Etnia (n = 523)							
Branços	122	30,8	274	69,2	396	100	0,304
Negros	15	19,5	62	80,5	77	100	
Amarelos	1	25,0	3	75,0	4	100	
Pardos	13	28,3	33	71,7	46	100	
Fatores de risco (n = 525)							
Tabagismo	20	37,7	33	62,3	53	100	0,007
Etilismo	5	62,5	3	37,5	8	100	
Ambos	110	25,8	317	74,2	425	100	
Nenhum	16	43,2	21	56,8	37	100	
Local da lesão (n= 525)							
Loja tonsilar	12	23,1	40	76,9	52	100	0,001
Área retromolar	4	14,3	24	85,7	28	100	
Soalho da boca	36	27,7	94	72,3	130	100	
Língua	34	31,5	74	68,5	108	100	
Gengiva	8	20,5	31	79,5	39	100	
Lábio	21	75,0	7	25,0	28	100	
Região jugal	2	20,0	8	80,0	10	100	
Palato	12	26,7	33	73,3	45	100	
Orofaringe	22	25,9	63	74,1	85	100	
Seguimento (n = 523)							
Óbito por câncer	35	16,3	180	83,7	215	100	0,001
Óbito por outras causas	2	40,0	3	60,0	5	100	
Perda de seguimento	42	24,0	133	76,0	175	100	
Vivo com doença	22	46,8	25	53,2	47	100	
Vivo sem doença	49	60,5	32	39,5	81	100	

Quanto aos fatores de risco, acentua-se nitidamente associação de etilismo com o tabagismo nos estádios avançados (III e IV) em relação aos estádios iniciais (I e II). Isto permite afirmar que, é nítida a associação dos co-carcinógenos com as fases avançadas da doença, com forte significado estatístico.

Para localização da lesão, o predomínio do diagnóstico nas fases avançadas é nítido com exceção do câncer de lábio, onde o diagnóstico habitualmente é feito mais precocemente, (75% para estádios I e II e 25% para III e IV), sendo esta distribuição estatisticamente significativa ($p=0.001$).

6. Discussão

Entre os diferentes aspectos que chamam atenção no câncer da boca e de orofaringe, a questão de gênero se coloca de início, considerando um predomínio do masculino em relação ao feminino, habitualmente na proporção de 5:1, que esta de acordo com a literatura.^{2,6,23,26,30,33,35} Todavia o aumento da incidência no sexo feminino, com um maior consumo de co-carcinógenos é um fato entre as mulheres.^{2,5,11,23,25,}

Quanto à etnia continua haver o acentuado predomínio dos pacientes de cor branca em relação aos demais numa proporção de 3:1, que vem se mantendo como uma constante, o que permite afirmar que a mobilidade social é praticamente inexistente nos pacientes portadores de câncer da boca e faringe, principalmente nos países em desenvolvimento.^{12,23,35,38}

Convém salientar que, os pacientes negros e amarelos são pouco acometidos pelo câncer da boca em nossa casuística por razões distintas. Enquanto que os negros sofrem a ação da exclusão social, não tendo acesso aos programas de prevenção, os amarelos por questões genéticas são pouco acometidos pelo câncer epidermóide da boca e orofaringe, segundo a literatura.^{12,23,26,35,38}

Quanto aos fatores de risco, a associação do tabagismo com o etilismo é predominante, sendo constatada em praticamente três quartos dos pacientes nos quais esta neoplasia é diagnosticada, conforme a literatura.^{2,11,25,36,}

No que diz respeito ao uso isolado de álcool e do tabaco cabe a observação

que a dependência química isolada é pouco freqüente e aqueles pacientes que utilizam uma delas habitualmente vão associando as outras, permitindo a observação que, no câncer da boca e de orofaringe, o emprego desses co-carcinógenos é feito em associação e raramente de forma isolada.^{2,36}

Quanto à localização da lesão, o andar inferior da boca, é o mais freqüente, seguido da orofaringe não havendo, todavia, justificativa oncológica estabelecida para o predomínio da língua, assoalho de boca e da gengiva na cavidade oral, fato este concordante com a literatura.^{6,10,18,24,31}

Para o estadiamento, o que chama atenção é o acentuado predomínio dos estádios clínicos III e IV, sendo que nos estádios iniciais I e II, o diagnóstico ocorre em cifras muito baixas, permitindo afirmar que, apesar dos programas de detecção precoce do câncer da boca e de orofaringe serem uma preocupação para os especialistas, o atraso no diagnóstico é uma constante nestas neoplasias, conforme a literatura.^{3,4,13,14,16,28}

Para o seguimento destes pacientes, há uma grande perda, pois é usual os pacientes procurarem centros especializados e após o tratamento, mudarem de residência, retornando à sua origem. Isto pode facilmente ser comprovado, pois tivemos 33% de pacientes com destino ignorado dentro do primeiro ano de seguimento e que do ponto de vista de análise, são considerados mortos por câncer e analisados em conjunto com os diagnósticos de recidiva e óbito, na metodologia de acompanhamento proposta pela instituição de origem, fato este conforme com a literatura.^{5,21,26,32,38}

Quanto à idade, a quinta década de vida é a mais freqüente no câncer da boca e de orofaringe. Para o tempo de consumo das drogas (tabagismo e etilismo), detectamos uma média superior a 30 anos tanto para álcool como para fumo, fato este que se repete em países onde os hábitos são diversos dos nossos, como a Índia onde os pacientes são consumidores de betel e do tabaco.^{2,11,23,36}

Da mesma forma, se analisarmos a nossa casuística considerando as nossas variáveis e os estadiamentos, inicial (I e II) e avançado (III e IV), as médias de incidência permanecem as mesmas do que aquela que detectamos por ano de análise (tabela2), permitindo afirmar que, provavelmente os pacientes com câncer da boca e de orofaringe, nos estádios I e II, que se mantiverem os hábitos de consumo de álcool e do tabaco, tem um risco alto de ao longo de sua sobrevivência, evoluírem para os estádios III e IV.^{4,30}

Quanto à relação entre o estadiamento do câncer da boca e de orofaringe e os hábitos, pode-se aferir que tanto nos estádios I e II quanto nos III e IV, as taxas de consumo dos mesmos são constantes, permitindo afirmar que a relação entre o estadiamento da doença e os hábitos não tem relação direta (avanço da doença versus quantidade de co-carcinógenos utilizados).^{2,4,11,30,36}

Finalmente, se tentamos correlacionar as variáveis de estudo de acordo com o avanço do estágio da neoplasia, podemos estabelecer freqüências constantes nos cinco anos de análise, permitindo afirmar que a incidência do câncer de boca e orofaringe se manteve uniforme no período de análise ($p=0,003$), concorde com a literatura.^{10,13,14,26,35}

Tal período de uniformidade de distribuição foi também constatada na análise das variáveis demográficas (gênero e etnia) no período estudado, fato este também observado em outras series.^{2,4,23,26,33} O predomínio destas neoplasias malignas na etnia branca se explica pelo maior acesso destes pacientes aos centros de diagnóstico e pela estrutura genética dos negros, pardos e amarelos que habitualmente são pouco afetadas pelo carcinoma espino-celular de boca e orofaringe.^{2,5,6,25,30}

Todavia, se analisarmos variáveis como fatores de risco (álcool e fumo), localização da lesão e seguimento, podemos afirmar que o consumo de co-carcinógenos, localização no andar inferior da boca e seguimento, são causas significantes ($p=0,001$) do prognóstico reservado destas neoplasias malignas onde as recidivas loco-regionais determinam prognóstico reservado da doença.^{3,5,6,7,10,11,13,14,27}

7. Conclusões

De acordo com os resultados encontrados neste estudo observacional pode-se concluir que:

- (1) O carcinoma epidermóide da boca e orofaringe incide predominantemente no sexo masculino em relação ao feminino na proporção de 5:1;
- (2) O álcool e o fumo são hábitos associados ao diagnóstico do carcinoma epidermóide da boca e orofaringe;
- (3) O óbito por carcinoma epidermóide da boca e orofaringe é associado à recidiva da doença e a perda de seguimento;
- (4) O achado predominante de estádios avançados III e IV limitou o prognóstico do carcinoma epidermóide da boca e orofaringe.

8. Referências bibliográficas

1. INCA. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA, Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 83p.
2. Jhonston WH, Ballantyne AJ. Prognostic effect of tobacco and alcohol use in patients with oral tongue cancer. *Am J Surg* 1977;134(4):444-447.
3. Evans SJ, Langdon JD, Rapidis AD, et al. Prognostic significance of STNM and velocity of tumor growth in oral cancer. *Cancer* 1982;49(4):773-776.
4. Rich AM, Radden BG. Prognostic indicators for oral squamous cell carcinoma : a comparasion between the TNM and STNM systems. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1984;22(1):30-36.
5. Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987;154(4):411-415.
6. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, et al. Prognostic factors in mobile tonge and floor of the mouth carcinoma. *Cancer* 1989;64(6):1195-1202.
7. Jones AS. Prognosis in mouth cancer: tumor factors. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30b(1):8-15.
8. Bundgaard T, Sorensen FB, Gaihede M, et al. Stereologic, histopathologic, flow citometric, and clinical parameters in the prognostic evaluation of 74 patients with intraoral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1992;70(1):1-13.
9. Munck-Wikland E, Kuylenskierna R, Lind M, et al. The prognostic value of cytometric DNA analysis in early stage tongue cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B(2):135-138.

10. Jones KR, Lodge RD, Reddick RL, et al. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118(5):483-485
11. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J. The prognostic effect of tobacco and alcohol consumption in intra-oral squamous cell carcinoma. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;30B(5):323-328.
12. Kowalski LP. Carcinoma de boca. Manual de Condutas Terapêuticas e Diagnósticas em Oncologia 1996:269-277.
13. Fang FM, Leung SW, Huang CC, et al. Combined modality therapy for squamous carcinoma of the buccal mucosa: treatment results and prognostic factors. Head Neck 1997;19(6):506-512.
14. Gluckman JL, Pavelic ZP, Welkoborsky HJ, et al. Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic correlation. Laryngoscope 1997;107(9):1239-1244.
15. Sobin LH. TNM Classificação dos tumores malignos/Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Coordenação de Programas de Controle de Câncer – 1997 - tradução 5ª edição, 1997,235p.
16. Iro H, Waldfahrer F. Evaluation of the newly updated classification of head and neck carcinoma with data from 3247 patients. Cancer 1998;83(10):2201-2207.
17. Neto MM, Quadros OF. Associação entre os estadiamentos clínicos T1, T2, T3 e T4 e a graduação histopatológica do carcinoma epidermóide de língua. Rev Odontol Ciência 1998;26(2):51-67.

18. Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, et al. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head Neck* 1999;21(6):526-530.
19. Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumour front. *J Oral Pathol Med* 2000;29(7):291-298.
20. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, et al. Prognostic significance of the distribution of neck metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 2000;22(3):207-214.
21. EL Hussein G, Kandil A, Jamshed A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38(3):193-199.
22. Bhatavdekar JM, Patel DD, Vora HH, et al. Prolactin as a local growth promoter in patients with locally advanced tongue cancer: GCRI experience. *Head Neck* 2000;22(3):257-264.
23. Herter NT, Stahlschmidt R, Bruno L. Câncer de boca. *Rev Med da Santa Casa, Porto Alegre* 2000;11(18):1909-1910.
24. Herter NT. Câncer de lábio. *Rev Med da Santa Casa, Porto Alegre* 2000;11(18):1911-1912.
25. Herrera MA, Santa Cruz RS, Fonseca SE, et al. Survival rate in epidermoid carcinoma of the oral cavity. *Acta Otorrinolaringol* 2001;52(5):381-386.
26. Wunsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol* 2002;38:737-746.
27. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(1):30-34

28. Dantas DD, Ramos CC, Costa AL, et al. Clinical Pathological parameters in squamous cell carcinoma of the tongue. *Braz Dent J* 2003;14(1):22-25.
29. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy?. *Oral Oncol* 2004;40(2):110-119.
30. Amaral PTM, Da Silva FAR, Carvalho AR, et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol* 2004;40(8):780-786.
31. Goto M, Hasegawa Y, Terada A, et al. Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers. *Oral Oncol* 2005;41(1):62-69.
32. Sasaki T, Moles DR, Iami Y, et al. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 Years of age. *J Oral Pathol Med* 2005;34(3):129-133.
33. Kurokawa H, Zhang M, Matsumoto S, et al. The high prognostic value of the histologic grade at the deep invasive front of tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2005;34(6):329-333.
34. Costa AL, Araújo JRF, Ramosa CC. Correlation between TNM classification and malignancy histological features of oral squamous cell carcinoma. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(12):181-187.
35. Choi KK, Kim MJ, Yun PY, et al. Independent prognostic factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. *Oral Oncol* 2006;42(2):208-217.

36. Garzino DP, Dell áqua A, Dalmaso P, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. J Craniomaxillofac Surg. 2006;34(6):344-350.
37. Endo K, Shirai A, Furukawa M, et al. Prognostic value of cell motility activation factors in patients with tongue squamous cell carcinoma. Hum Pathol. 2006;37(8):1111-1116.
38. Berto JC, Abrão Rapoport, Carlos LN, et al. Relação entre o estadiamento, o tratamento e a sobrevida no câncer de faringe. Rev Col Bras Cir 2006;33(4):207-210.

9. Anexos

Anexo 1 – ficha de tombamento dos dados de prontuário

Pacientes com câncer de Boca do Hospital Heliopolis

Nome				Código do Processo								
Gênero			Idade			Etnia						
Hábitos :	Alcoolismo			☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐			Fumo	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐				
Tempo de Hábito			☐ Interrompido			Tempo de Hábito			☐ Interrompido			
Lesão												
Sítio da Lesão												
Diagnóstico Patológico												
T			N			M						
☐ LN Comprometidos												
Esquerdo	☐ Submandibular		☐ Submentoniano		☐ Sublingual							
	☐ JCA		☐ JCM		☐ JCB		☐ EA		☐ EM		☐ EB	
Direito	☐ Submandibular		☐ Submentoniano		☐ Sublingual							
	☐ JCA		☐ JCM		☐ JCB		☐ EA		☐ EM		☐ EB	
Tratamento	☐ Cirúrgico		☐ Quimioterapia		☐ Radioterapia							
Radioterapia	☐ 50Gy		☐ 50>60Gy		☐ 60>70Gy		☐ 70Gy					
Quimioterapia												
Data do Término do Tratamento				☐ Recidiva Local		☐ Recidiva Regional		☐ À Distância				
Sítio do Segundo Tumor												
Segmento												
Observação												

Anexo 2 - classificação dos tumores malignos da boca e orofaringe

TNM- CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

T – Tumor Primário:

TX – O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Não há evidências do tumor primário.

Tis – Carcinoma *in-situ*.

T1 – Tumor com 2cm. Ou menos em sua maior dimensão.

T2 – Tumor com mais de 2cm. E ate 4 cm. Em sua maior dimensão.

T3 – Tumor com mais de 4cm. Em sua maior dimensão.

T4 – O tumor invade as estruturas adjacentes.

N – Linfonodos Regionais:

NX – Os linfócitos regionais não podem ser avaliados.

N0 – ausência de metástase em linfonodos regionais.

N1 – Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3cm. Ou menos em sua maior dimensão.

N2 – Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm e ate 6 cm em sua maior dimensão ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua

maior dimensão, ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais ,
nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N2a – Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de
3 cm e até em 6 cm em sua maior dimensão.

N2b – Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum
deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N2c – metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais,
nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão.

N3 – Metástase em linfonodos com mais de 6 cm em sua maior
dimensão.

M – Metástase à distância:

MX – A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

M0 – Ausência de metástase à distância.

M1 – Metástase à distância.

Grupamento por Estádios			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, 2	M0
Estádio IIIB	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)