



# ciência plural

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE DIAGNOSTICADOS NA LIGA MOSSOROENSE DE ESTUDOS E COMBATE AO CÂNCER

*Epidemiologic Profile of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in the Mossoró League for Studying and Combating Cancer*

*Perfil epidemiológico del carcinoma epidermoide de cavidad oral y orofaringe diagnosticado en la Liga Mossoroense de Estudios y Combate al Cáncer*

**Mariana Ribeiro de Paula** • Graduanda do Curso de Medicina • Departamento de Ciências da Saúde • Universidade Federal Rural do Sem-Árido- UFERSA, Mossoró, RN, Brasil • E-mail: marianahare19@gmail.com

**Leonardo Ieracitano Vieira** • FEA-USP/Ribeirão Preto •  
E-mail: leonardo.ieracitano@gmail.com

**Marcelo Pereira de Lira** • Graduando do Curso de Medicina, Departamento de Ciências da Saúde, UFERSA • E-mail: eumarcelolira@gmail.com

**Geison Moreira Freire** • Professor Mestre • Departamento de Ciências da Saúde, UFERSA • E-mail: geison.freire@ufersa.edu.br

**Maiara de Moraes** • Professora Doutora • Departamento de Ciências da Saúde, UFERSA • E-mail: maiara.moraes@ufersa.edu.br

**Autora correspondente:**

**Mariana Ribeiro de Paula** • E-mail: marianahare19@gmail.com

Submetido: 20/04/2021

Aprovado: 03/10/2021

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma de células escamosas de cavidade oral e orofaringe é uma neoplasia epitelial maligna comum, respondendo pela maioria dos casos de tumores de cabeça e pescoço. Ele está relacionado a hábitos comportamentais, como tabagismo e etilismo de longa duração, e à infecção pelo Papilomavírus humano. **Objetivos:** Esse estudo objetivou descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com essa neoplasia na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer. **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional com delineamento transversal a partir de dados presentes nos prontuários clínicos e laudos anatomopatológicos e no Sistema de Informações sobre Mortalidade no período entre 2006 a 2018. Os dados foram analisados a partir do Software R, utilizando o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para as análises inferenciais e o método de Kaplan-Meier para análise da sobrevida. **Resultados:** 225 prontuários foram analisados, sendo 70,22% de homens, 65,33% na faixa etária entre 46-70 anos e cor branca (51,57%). Destes, 25,78% eram tabagistas e 39,11% tabagistas e etilistas. O principal tratamento identificado foi a associação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Observou-se que 49,10% dos óbitos foram em decorrência dessa neoplasia. O principal estágio patológico encontrado foi o quatro A (34,22%). Foi identificada maior sobrevida nos pacientes acima de 70 anos, cujo tratamento foi exclusivamente cirúrgico. Menor sobrevida foi identificada em indivíduos que tinham associação de hábitos (etilismo e tabagismo). **Conclusões:** Nossos resultados sugerem que a evolução à óbito foi o principal desfecho clínico e, isso pode estar relacionado aos hábitos comportamentais que influenciam diretamente o curso e prognóstico da doença. Ademais, destaca-se a importância do diagnóstico precoce a fim de reduzir óbitos e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos, assim como a necessidade de implementar políticas educativas sobre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento dessa neoplasia.

**Palavras-Chave:** Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço; Carcinoma de Células Escamosas; Neoplasias Buciais; Neoplasias Orofaríngeas; Epidemiologia

## ABSTRACT

**Introduction:** Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx is a common malignant epithelial neoplasm, accounting for most cases of head and neck tumors. It is related to behavioral habits, such as long-standing smoking and alcoholism, as well as to the human Papillomavirus infection. **Objectives:** This study aimed at describing the epidemiological profile of the patients diagnosed with this neoplasm in the Mossoró League for Studying and Combating Cancer. **Methodology:** An observational study with a cross-sectional design was carried out based on data present in the medical records and anatomopathological reports and in the Mortality Information System during the 2006-2018 period. The data were analyzed using the R Software, resorting to the Wilcoxon-Mann-Whitney test for the inferential analyses and to the Kaplan-Meier method for survival analysis. **Results:** 225 medical records were analyzed: 70.22% belonging to men, 65.33% aged between 46 and 70 years old and white-skinned (51.57%). Of these, 25.78% were smokers and 39.11% were smokers and alcoholics. The main treatment identified was the association of surgery, chemotherapy and radiotherapy. It was observed that 49.10% of the deaths were due

to this neoplasm. The main pathological stage found was four A (34,22%). Longer survival was identified in patients over 70 years of age, whose treatment was exclusively surgical. Shorter survival was identified in individuals who had associated habits (alcoholism and smoking). **Conclusions:** Our results suggest that evolution to death was the main clinical outcome; this can be related to the behavioral habits that exert a direct influence on the course and prognosis of the disease. Furthermore, the importance of early diagnosis is highlighted in order to reduce the number of deaths and improve the individuals' quality of life, as well as the need to implement educational policies on the main risk factors associated with the development of this neoplasm.

**Keywords:** Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; Squamous Cell Carcinoma; Oral Neoplasms; Oropharyngeal Neoplasms; Epidemiology.

## RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y la orofaringe es una neoplasia epitelial maligna común, que representa la mayoría de los casos de tumores de cabeza y cuello. Se relaciona con hábitos de comportamiento, como el tabaquismo y el alcoholismo, y la infección por el virus papiloma humano. **Objetivos:** Este estudio tuvo como objetivo describir el perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados con esta neoplasia en la *Liga Mossoroense de Estudos y Combate al Cáncer*. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, transversal a partir de los datos presentes en las historias clínicas e informes patológicos y en el Sistema de Información de Mortalidad en el período 2006-2018. Los datos se analizaron mediante el Software R, con utilización de la Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para análisis inferencial y el método de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia. **Resultados:** Se analizaron 225 historias clínicas, 70,22% en hombres, 65,33% con edades entre 46-70 años y blancos (51,57%). De estos, 25,78% eran fumadores y 39,11% eran fumadores y alcohólicos. El principal tratamiento identificado fue la asociación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. 49,10% de las muertes se debieron a esta neoplasia. El principal estadio patológico encontrado fue cuatro A (34,22%). Se identificó mayor sobrevida en pacientes mayores de 70 años, cuyo tratamiento fue exclusivamente quirúrgico. Se identificó una menor sobrevida en personas que tenían hábitos asociados. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la evolución hacia la muerte fue el principal resultado clínico y esto puede estar relacionado con hábitos de comportamiento que influyen directamente en el curso y pronóstico de la enfermedad. Además, se destaca la importancia del diagnóstico precoz para reducir las muertes y mejorar la calidad de vida, así como la necesidad de implementar políticas educativas sobre los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia.

**Palabras clave:** Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; Carcinoma de células escamosas; Neoplasias bucales; Neoplasias orofaríngeas; Epidemiología

## Introdução

O carcinoma de células escamosas (CCE), também denominado carcinoma epidermóide, carcinoma escamocelular e carcinoma espinocelular, é uma neoplasia maligna de origem epitelial muito comum, sobretudo em sítios como a cavidade oral e orofaringe e sua etiologia é multifatorial<sup>1</sup>. Tradicionalmente, existe uma íntima associação desse tipo de neoplasia com a exposição ao tabaco e ao álcool, fatores que são potencialmente evitáveis e que impactam negativamente na sobrevida<sup>2-5</sup>. Além disso, o papilomavírus humano (HPV) tem sido identificado como um dos possíveis agentes biológicos implicados no desenvolvimento dessa neoplasia<sup>6</sup>. Esse tipo de tumor quando localizado na cavidade oral e orofaringe é considerado muito agressivo, sobretudo se for classificado histologicamente como do tipo indiferenciado, pois este apresenta altas taxas de invasão local, grande potencial metastático e, conseqüentemente, altas taxas de mortalidade<sup>7</sup>. Ademais, é comumente diagnosticado em estádios mais avançados, o que se associa intimamente à desinformação da população e despreparo dos profissionais de saúde para detectá-lo de forma precoce<sup>8</sup>. Seu tratamento é multidisciplinar e, costuma valer-se de arsenal cirúrgico, quimioterápico e radioterápico, aplicados de forma isolada ou associados<sup>9</sup>.

As taxas de incidência e mortalidade para o CCE de cavidade oral variam de um país para outro e mesmo dentro de cada país. No Brasil e no Reino Unido, o CCE responde por 90% a 95% dos tumores malignos da cavidade oral, sendo que, no Brasil, representa um importante problema de saúde pública na medida em que as taxas de incidência e mortalidade estão entre as mais altas do mundo<sup>10,11</sup>. Em âmbito mundial, estima-se que tenham ocorrido 354.864 novos casos de câncer de lábio e cavidade oral, além de 92.887 novos casos de câncer de orofaringe em 2018. No mesmo período, teriam ocorrido 177.384 óbitos por câncer de lábio e cavidade oral e 51.005 por câncer de orofaringe<sup>12</sup>. Especificamente no Brasil, estima-se que tenha ocorrido 15.290 casos de CCE de cavidade oral em 2018, sendo este, o carcinoma mais incidente de cabeça e pescoço. Quanto à mortalidade, especula-se que tenha havido 4316 mortes relacionadas ao CCE de cavidade oral e 2936 relacionadas ao de orofaringe no mesmo ano<sup>12</sup>. Considerando o Nordeste brasileiro, segundo o Instituto Nacional de Câncer

(INCA)<sup>13</sup> estima-se que tenha havido 3.300 novos casos de câncer de boca em 2020, sendo 2.180 em homens e 1.120 em mulheres. Já no Rio Grande do Norte, estima-se que tenham sido registrados 300 novos casos no mesmo período, sendo 170 em homens e 130 em mulheres. Somado a isso, em 2019, segundo o Atlas *On-line* de Mortalidade<sup>14</sup>, foram registrados 1705 óbitos por câncer de boca e orofaringe no Nordeste, enquanto, no Rio Grande do Norte, foram observados 123 óbitos e em Mossoró, 8 óbitos, no mesmo período.

Nesse contexto onde existe uma clara associação de fatores de risco, como o álcool e tabaco, aliados ao diagnóstico tardio, que favorece um quadro agressivo da doença, e à alta taxa de incidência e mortalidade do CCE no Brasil, o conhecimento da epidemiologia do CCE de cavidade oral e orofaringe mostra-se de extrema importância para a saúde pública, na medida em que permite elucidar os fatores possivelmente modificáveis que podem ajudar a prevenir e a diagnosticar precocemente esta doença, além de preparar melhor os serviços de saúde para atendê-la. Desta forma, este artigo tem como objetivo realizar um levantamento epidemiológico dos carcinomas de células escamosas de cavidade oral e orofaringe diagnosticados na Liga Mossoroense de Estudos e Combate ao Câncer (LMECC) no município de Mossoró-RN entre 2006 e 2018.

## Metodologia

Foi realizado um estudo observacional descritivo de série temporal no período de 2006 a 2018, no qual procedeu-se a um levantamento retrospectivo das informações de pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas (CCE) de boca e orofaringe, no município de Mossoró. A coleta dos dados foi realizada através de pesquisa no banco de dados da LMECC selecionando os prontuários clínicos e laudos anatomopatológicos de pacientes diagnosticados com CCE de boca e orofaringe, e no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), pelo website <http://sim.saude.gov.br/default.asp><sup>15</sup>.

Os critérios de inclusão foram: laudos anatomopatológicos com resultados positivos para CCE invasivo ou in situ de pacientes da LMECC, no período em que o

diagnóstico foi obtido (2006-2018) e que contivessem as informações necessárias a realização do estudo. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram: prontuários dos pacientes que possuíam outros tipos de câncer que não o CCE de boca e orofaringe, bem como aqueles em que houvesse imprecisão quanto a essa informação. Além disso, excluiu-se prontuários fora do período destacado e com laudos incompletos.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva e os dados foram sumarizados em proporções e razões. Foram coletados dados sobre sexo, idade, cor, hábitos comportamentais (tabagismo e etilismo), profissão, local anatômico, estadiamento clínico, tipo de tratamento utilizado, prognóstico (recidivas locais e metástases), mortalidade e sobrevida.

Os dados foram analisados a partir do software R (R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/><sup>16</sup>), o procedimento inferencial escolhido foi o teste de *Wilcoxon-Mann-Whitney* (WMW). Para a realização da análise de sobrevida e comparação das curvas, foi utilizado o método de *Kaplan-Meier*. A análise de regressão de Cox avaliou as variáveis significativas pelo método de *Kaplan-Meier* para determinar o valor independente de cada uma em relação à sobrevida. Neste sentido, as variáveis utilizadas foram: idade, sexo, estadiamento patológico e tratamento. O presente projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Liga Norte Riograndense Contra o Câncer com parecer N° 3.688.154.

## Resultados

Foram identificados 225 prontuários na base de dados da LMECC, sendo 70,22% do sexo masculino e predomínio da faixa etária entre 46 e 70 anos (65,33%) e cor branca (51,57%). A associação de hábitos comportamentais (etilismo e tabagismo) foi identificada em 39,11%, embora em muitos prontuários essa informação não tenha sido registrada (33,33%) (Tabela 1). A principal profissão identificada foi agricultor (32,88%), e, quanto à escolaridade, 32,59% tinham até oito anos de escolaridade. Os prontuários não informaram se houve diagnóstico de HPV concomitante ao CCE nos pacientes analisados.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos prontuários de carcinoma de células escamosas de cavidade oral e orofaringe, (LMECC, 2006-2018). Mossoró-RN, 2021.

| <b>Faixa etária</b>          | <b>Abs.</b> | <b>%</b> | <b>Sexo</b>      | <b>Abs.</b> | <b>%</b> |
|------------------------------|-------------|----------|------------------|-------------|----------|
| Acima de 70 anos             | 59          | 26,22    | Feminino         | 67          | 29,78    |
| 46 a 70 anos                 | 147         | 65,33    | Masculino        | 158         | 70,22    |
| 20 a 45 anos                 | 19          | 8,44     |                  |             |          |
| <b>Hábito Comportamental</b> | <b>Abs.</b> | <b>%</b> | <b>Profissão</b> | <b>Abs.</b> | <b>%</b> |
| Tabagismo                    | 58          | 25,78    | Aposentado       | 28          | 12,61    |
| Etilismo                     | 4           | 1,78     | Agricultor       | 73          | 32,88    |
| Tabagismo e etilismo         | 88          | 39,11    | Do Lar           | 25          | 11,26    |
| Não informado                | 75          | 33,33    | Outras           | 99          | 43,25    |
| <b>Grau de Instrução</b>     | <b>Abs.</b> | <b>%</b> | <b>Cor</b>       | <b>Abs.</b> | <b>%</b> |
| Não informado                | 138         | 57,14    | Branca           | 115         | 51,57    |
| Até 8 anos de estudo         | 73          | 32,59    | Mulata           | 67          | 30,04    |
| Mais de 8 anos de estudo     | 23          | 10,27    | Não informado    | 32          | 14,35    |
|                              |             |          | Outras           | 9           | 4,04     |

Fonte: Elaboração própria (2021)

### Estadiamento patológico

Com relação ao estadiamento patológico, ao considerar os estádios III e IV como avançados, tem-se que mais da metade dos pacientes foi diagnosticada nestes estádios (63,12%) da doença. Em 26,22% (59) dos prontuários não havia informação sobre o estadiamento patológico, 4,22% (10) possuíam estágio I, 6,22% (14) estágio II, 9,78% (22) estágio III, 34,22% (77) estágio IVA, 7,56% (17) estágio IVB e 11,56% (26) estágio IVC.

### Tipo de tratamento

Quando considerada a cirurgia como tratamento exclusivo, tem-se que majoritariamente foi empregada em pacientes diagnosticados em estágios menos avançados (Estádios I e II), que correspondem a 37,3% (10) dos pacientes tratados com cirurgia. Ao olhar para os pacientes que realizaram uma associação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia, por outro lado, é majoritário aqueles que haviam sido diagnosticados tardiamente (Estádios III e IV), correspondendo a 89,08% (49) dos pacientes que empregaram estes 3 tratamentos. Quando analisamos estatisticamente o

grau de estadiamento patológico na população estudada segundo o tratamento realizado observa-se diferença estatística significativa entre estádio iniciais e cirurgia ( $p < 0.001$ ) e entre os pacientes que realizaram quimioterapia, radioterapia e cirurgia associados e estágios avançados (III e IV) ( $p < 0.001$ ).

### Caracterização do perfil dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico

Ao analisar especificamente os pacientes que realizaram cirurgia, tem-se que a maioria dos pacientes possuía idade entre 46 e 70 anos (31,56%), seguido daqueles com idade superior a 70 anos, 14,67% (dados não mostrados). Quanto aos hábitos comportamentais, em 44 (19,56%) dos prontuários dos pacientes que realizaram cirurgia, não havia informação sobre hábitos de etilismo e/ou tabagismo, 37 (16,44%) prontuários demonstravam pacientes que eram tanto etilistas quanto tabagistas, 31 (13,78%) eram apenas tabagistas e 2 (0,89%) apenas etilistas. Houve relação estatística significativa quando analisamos o hábito comportamental, especificamente a associação de hábitos tabagismo e etilismo, e o tratamento cirúrgico ( $p = .038$ ).

Como pode-se observar, ao longo do período estudado o perfil epidemiológico dos pacientes com confirmação diagnóstica de CCE submetidos a tratamento cirúrgico é de homens com idade entre 46 e 70 anos, tabagistas e etilistas, com baixa escolaridade e em sua maioria de agricultores.

### Avaliação do prognóstico

Recidivas locais ocorreram em 28 (12,44%) dos pacientes, estando ausentes em 157 (69,78%), com maior incidência na faixa etária entre 46 e 70 anos (7,56% do total de pacientes). Vale destacar que em 40 (17,78%) dos prontuários essa informação estava ausente. Já as recidivas regionais, estavam presentes em 13 (5,78%) dos pacientes e ausentes em 176 (78,22%), 9 (4%) dos pacientes tinham entre 46 e 70 anos. somado a isso, em 36 (16%) dos prontuários essa informação não estava presente. Por fim, 148 (65,78%) pacientes não apresentaram metástases e 42 pacientes (18,67%) apresentaram-nas, destes, 37 (84,09%) em linfonodos cervicais e 29 (12,89%) estavam na faixa etária entre 46 e 70 anos. Não houve relação estatística significativa quando



analisadas as taxas de recidiva local, regional e metástases em relação às faixas etárias analisadas.

Ao relacionar o local anatômico do aparecimento inicial do tumor e o posterior desenvolvimento de metástases, nota-se uma maior frequência na região da língua (C01 e C02), presente em 15 pacientes, seguida pela orofaringe (C10), cuja metástase esteve presente em 10 pacientes e depois por outras partes inespecíficas de lábio, cavidade oral e faringe, presente em 8 pacientes (C06 e C14). Não houve relação estatística significativa quando relaciona-se a presença de metástases e a localização anatômica inicial do tumor ( $p>0,05$ ). Vale destacar, que os locais anatômicos foram elencados com base na Classificação Internacional de Doença (CID-10).

### Óbitos

Ao analisar as mortes, tem-se que, após o diagnóstico, o tempo de vida, em média, foi de 28,58 meses. Não observa-se relação estatística significativa ao comparar faixa etária e evolução à óbito. Além disso, observou-se que 75 (33,78%) dos pacientes que morreram pelo câncer eram do sexo masculino, 34 (15,32%) do sexo feminino. Além disso, 30 (13,51%) pacientes estavam vivos ao final do período estudado, 4,5% (10) do total de pacientes morreram e tinham entre 20 e 45 anos, 33,33% (74) entre 46 e 70 anos e 11,26% (25) possuíam mais de 70 anos.

### Análise de sobrevida livre de doença específica

A média de tempo de acompanhamento foi de 60 meses. Em 25,58% dos casos (27 em números absolutos) não foi possível obter dados a respeito do acompanhamento do paciente. Ao final do período de estudo, 109 (49,1%) pacientes evoluíram para óbito em decorrência do câncer e 26 (11,71%) foram à óbito por outras causas.

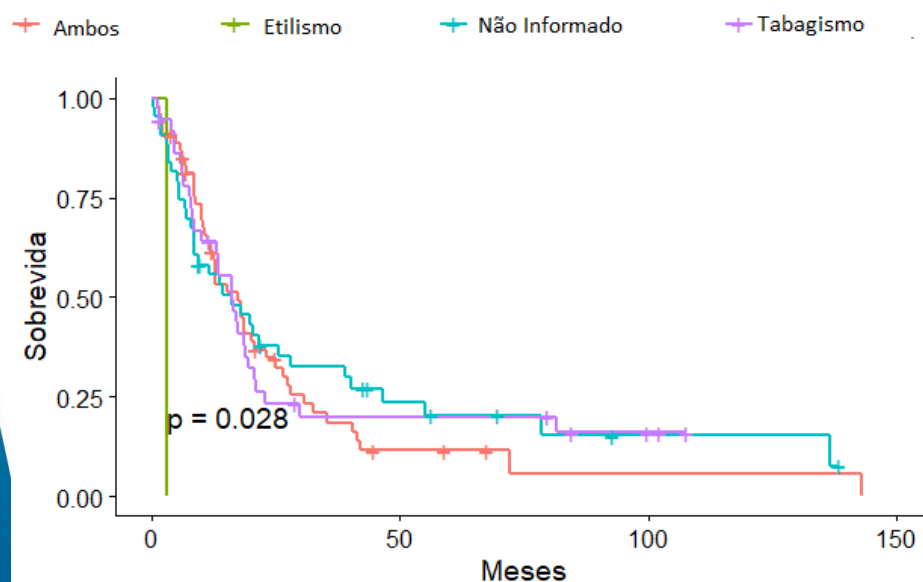
### Análise univariada

Dentre todas as variáveis analisadas, as que influenciaram significativamente a sobrevida, pela análise de *Kaplan-Meier* e pelo teste do log rank, foram hábito comportamental, idade, sexo, estadiamento patológico e tratamento.

## Hábito comportamental

Quando comparadas as curvas de sobrevida dos pacientes com relação aos hábitos comportamentais, os pacientes cujo hábito comportamental não foi informado (foram incluídos pacientes que não fumam ou que não tenham esse dado informado) possuíram maior sobrevida 60 meses após o diagnóstico, ou seja, 25% estavam vivos e aqueles que eram tabagistas e alcoolistas apresentaram menor sobrevida após 60 meses, aproximadamente 10%,  $p=0,028$  (Gráfico 1). A diferença entre as curvas, analisada pelo teste de rank, foi significativa (log rank = 9.1 e valor  $p = 0,028$  - gráfico 1), comprovando que os pacientes com hábitos comportamentais associados possuem pior sobrevida livre de doença (mediana de 17.26 meses, com erro padrão = 4.58) do que aqueles que fumam (sobrevida mediana de 16.10 meses, erro padrão de 7.21), que bebem (sobrevida mediana de 2.86 meses, erro padrão = próximo de zero) ou que não tiveram a informação associada (sobrevida mediana de 16.2 meses, erro padrão = 6.86). No teste multivariado de Cox somente o hábito etilismo se mostrou estatisticamente significativo.

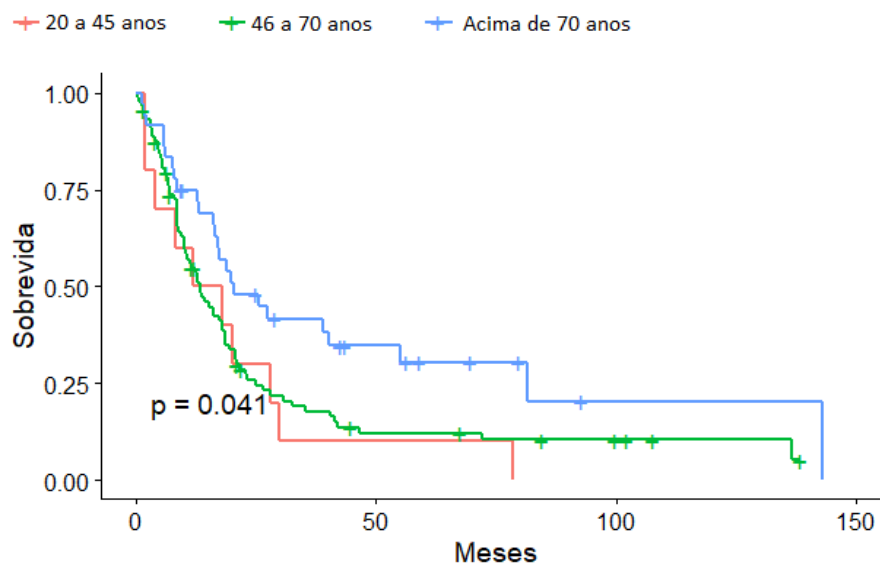
Gráfico 1- Curvas obtidas pela análise de *Kaplan-Meier* para sobrevida doença específica em relação ao hábito comportamental. (R software). Mossoró-RN, 2021.



## Idade

Quando comparadas as curvas de sobrevida dos pacientes com relação à idade, a diferença de sobrevida entre as faixas etárias analisadas torna-se mais evidente após 60 meses de acompanhamento. A diferença entre as curvas, analisada pelo teste de rank, foi significativa (log rank = 6.37 e valor  $p = 0,041$  - gráfico 2), comprovando que os pacientes com idade acima de 70 anos possuem melhor sobrevida livre de doença (sobrevida mediana de 20.23 meses, com erro padrão = 9.71) do que aqueles nas faixas etárias de 20-45 anos (sobrevida mediana de 14.88 meses, erro padrão = 6.87) e 46-70 anos (sobrevida mediana de 13.20 meses, erro padrão = 4.48). No teste multivariado de Cox somente a faixa etária 46-70 se mostrou estatisticamente significativa.

**Gráfico 2-** Curvas obtidas pela análise de *Kaplan-Meier* para sobrevida doença específica em relação à idade (R software). Mossoró-RN, 2021.



## Sexo

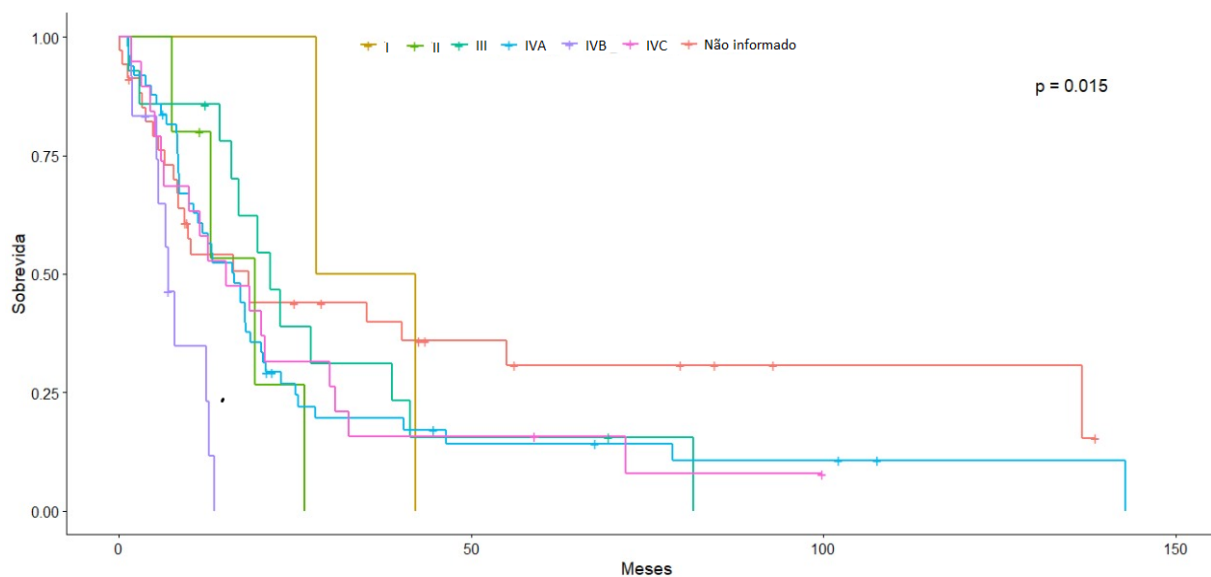
Quando comparadas as curvas de sobrevida dos pacientes com relação à idade não houve diferença estatisticamente significativa (log rank = 0.59 e valor  $p = 0,44$  - dados não mostrados). Neste contexto, observa-se que pacientes do sexo masculino possuem sobrevida de 17.26 meses (mediana; erro padrão de 5.20) e pacientes do sexo feminino possuem sobrevida de 16.20 meses (mediana; erro padrão de 5.57).

## Estádio

Quando comparadas as curvas de sobrevida dos pacientes diagnosticados em estádios I, II, III, IVA, IVB e IVC, a diferença de sobrevida entre esses estadiamentos,

sobretudo o estágio III e IVC, torna-se mais evidente após 60 meses de acompanhamento. A diferença entre as curvas, analisada pelo teste de rank, foi significativa (log rank = 0,4 e valor  $p = 0,015$  - gráfico 3) comprovando que os pacientes diagnosticados em estágio III (mediana de 21.50 meses, com erro padrão = 6.82) e IV (mediana de 16.30 meses, com erro padrão de 3.71) possuem pior sobrevida livre de doença do que aqueles diagnosticados em estágio inicial, ou seja, I (sobrevida mediana de 35.01 meses, com erro padrão de 4.96) e II (sobrevida mediana de 19.30 meses, com erro padrão de 3.32 meses). É digno de nota que em 26,22% dos prontuários não constava o estágio patológico correspondente e que estes foram agrupados na categoria “não informado”.

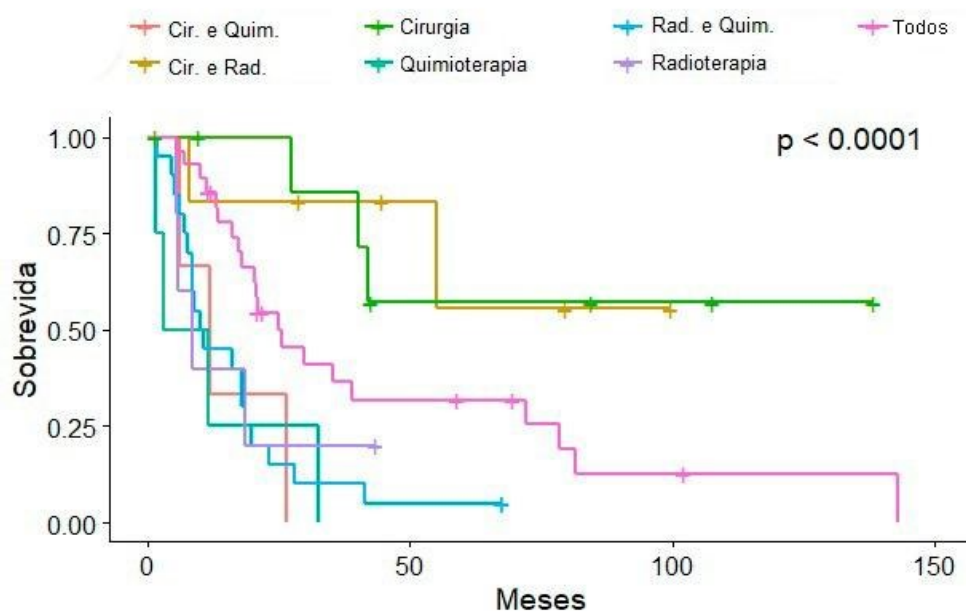
Gráfico 3 - Curvas obtidas pela análise de *Kaplan-Meier* para sobrevida livre de doença em relação ao estadiamento patológico (R software). Mossoró-RN, 2021.



## Tratamento

Os pacientes tratados com cirurgia exclusiva obtiveram melhor sobrevida livre de doença quando comparados às outras formas de terapia (log rank 0.59, com valor  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 4). Os pacientes submetidos à radioterapia exclusiva tiveram média de sobrevida mediana de 8.33 meses (erro padrão = 8.52).

Gráfico 4- Curvas obtidas pela análise de *Kaplan-Meier* para sobrevida livre de doença em relação ao tratamento (R software). Mossoró-RN, 2021.



## Discussão

O objetivo central deste estudo foi definir o perfil epidemiológico dos pacientes com CCE diagnosticados no hospital de referência da região (LMECC), os hábitos de risco relacionados, bem como comparar com dados da literatura. Assim, foi encontrado que a população incluída no presente estudo segue a tendência de acometimento por sexo e cor esperada, pois apresenta frequência maior no sexo masculino (70,22%) e atinge pessoas de todas as cores, apesar de apresentar uma maior prevalência em pacientes da cor branca. O CCE representa, aproximadamente, 20% de todos os cânceres cutâneos, estando presente em pessoas de todas as cores e com maior prevalência em homens (54%)<sup>8</sup>. Em concordância, no estudo de Avi *et al.* (2012)<sup>8</sup> ao analisar 279 prontuários de pacientes com CCE, encontrou-se 239 pacientes do sexo masculino (95,9%). Ainda sobre dados demográficos, entre as profissões, encontra-se em destaque a agricultura, fato importante, uma vez que a exposição solar proporcionada por essa ocupação é um fator de risco para o desenvolvimento, principalmente pelas modificações ocasionadas pelas radiações UVB e UVA, sendo estas as principais indutoras de mutações na pele<sup>17</sup>.

Outro dado relevante diz respeito aos hábitos comportamentais por estarem ligados ao desenvolvimento de câncer, como o etilismo e o tabagismo, e à taxa de sobrevivência, a exemplo do tabagismo<sup>18</sup>. Apesar de estudos comprovarem tais correlações, ainda é evidente a grande quantidade de pacientes que são diagnosticadas com CCE e não adotam mudanças no estilo de vida (MEV), a exemplo do resultado mostrado de 66,67% dos pacientes estarem associados a um ou os dois hábitos de risco.

Infelizmente, apesar da correlação entre patogênese do HPV com o desenvolvimento do CCE, não conseguimos os dados necessários para realizar a análise, uma vez que a testagem ainda não é rotina na prática clínica e, portanto, não constava em prontuário.

Com relação ao tratamento, sabe-se que, comumente, é feito de forma multidisciplinar. A abordagem do CCE costuma ser selecionada levando em conta uma série de variáveis, como a localização anatômica do tumor, seu estágio clínico, sua classificação histopatológica e as condições de saúde do paciente<sup>19</sup>. Os resultados encontrados mostram que a maioria dos pacientes realizou uma associação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia (36,17%), sendo o segundo mais comum a cirurgia (19,15%).

Já nos estudos trazidos por Avi *et al.* (2012)<sup>8</sup> e por de Barros Silva *et al.* (2020)<sup>5,8</sup>, por outro lado, é notável que a maioria dos pacientes analisados realizou uma associação de quimioterapia e radioterapia, descrita como terapia paliativa, sendo que, em contraste com este estudo, a cirurgia foi utilizada isoladamente apenas em 6,8% dos casos relatados por de Barros Silva *et al.* (2020)<sup>5</sup> e em 17,8% dos casos relatados por Avi *et al.* (2012)<sup>8</sup>. Cabe destacar que Barros Silva *et al.* (2020)<sup>5</sup> aponta o tratamento cirúrgico como o mais utilizado entre os etilistas (10,3%), enquanto que, neste estudo, foi utilizado como tratamento único principalmente dentre os pacientes que não eram etilistas e nem tabagistas, ou que tais hábitos comportamentais foram omitidos no prontuário (19,56%).

Ressalta-se ainda que o tratamento cirúrgico geralmente é empregado nos estágios menores.<sup>8</sup> Esta informação encontra-se em concordância com este estudo, uma vez, nos graus mais baixos (I e II), o mais utilizado foi cirurgia isoladamente, que foi realizada em um total de 10 pacientes. Além disso, majoritariamente encontrou-se

estádios patológicos III e IV, que somam 142 (63,12%) pacientes, sendo que, destes, 49 (34,50%) deles realizaram uma associação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia, que está de acordo com a literatura, uma vez que este traz que tratamentos mais agressivos costumam ser empregados em estádios mais avançados<sup>8</sup>.

Apresentaram metástase 42 pacientes (18,67%), sendo que, destes, a localização inicial do tumor foi mais frequentemente na língua, classificadas neste estudo como C01 e C02 (14 pacientes), o que, pode dever-se a proximidade anatômica com as cadeias linfonodais submentuais e submandibulares e, que é reafirmado pelo fato de a maior parte das metástases registradas serem linfonodais<sup>7</sup>. A presença dessas metástases linfonodais, também se relacionam ao aparecimento de recidivas locorregionais, encontradas em 41 pacientes (18,22%), informação também destacada por Amar *et al.* (2013)<sup>20</sup>. Vale ressaltar, que d'Alessandro *et al.* (2015)<sup>21</sup> encontrou porcentagem semelhante de recidivas locorregionais, que estiveram presentes em 20% dos casos estudados.

Com relação a sobrevida livre da doença, tem-se que, após 5 anos (60 meses), apresentou maior sobrevida o grupo acima de 70 anos (35%), enquanto o grupo com idade inferior a 45 anos, mostrou baixa sobrevida (10%). Isso contrasta com o apresentado por Momares *et al.* (2014)<sup>9</sup>, que, em seu artigo, mostra maior sobrevida na faixa etária inferior a 45 anos de idade (cerca de 55%) após 5 anos. Ao analisar o sexo como variável, verificou-se que menos de 20% das mulheres estavam vivas após 5 anos e, cerca de 25% dos homens estavam vivos neste marco temporal, o que contrasta com o apresentado por Momares *et al.* (2014)<sup>9</sup>, no qual, após 5 anos 56,6% das mulheres e 38,3% dos homens estavam vivos, mas é semelhante ao trazido por Sargeran *et al.* (2008)<sup>22</sup>, que reporta 25% das mulheres e 31% dos homens vivos após 5 anos.

Ao analisar-se o tratamento, tem-se que mais de 50% dos pacientes tratados com cirurgia ou cirurgia e radioterapia estavam vivos após 5 anos, achados que são semelhantes aos reportados no estudo proposto por Momares *et al.* (2014)<sup>9</sup>, que apresenta uma sobrevida de 47,8% após 5 anos do diagnóstico, por Le Champion *et al.* (2017)<sup>23</sup>, que aponta que, após 5 anos, 59% daqueles que fizeram cirurgia estavam vivos e, por Sargeran *et al.* (2008)<sup>22</sup>, que observa que 54% dos pacientes que fizeram

cirurgia estavam vivos após 5 anos, mas que diverge quanto a aqueles que realizaram cirurgia e radioterapia associados, estando vivos 27% após 5 anos. Esses resultados podem ser potencialmente explicados pelo fato de o tratamento cirúrgico ser comumente aplicado no tratamento dos estádios menos avançados (I, II) e, conseqüentemente, relacionados à maior sobrevida<sup>9,23</sup>.

Com relação ao estadiamento patológico, menos de 25% daqueles classificados com estágio I, II, III, IVA, IVB, IVC estavam vivos após 5 anos, sendo que III e IVC apresentaram maior sobrevida nesse marco temporal. Em contraste, o estudo trazido por Le Champion *et al.* (2017)<sup>23</sup> mostra maior sobrevida nos grupos com grau histológico menos avançado (I, II), sendo que 51,6% destes estavam vivos após 5 anos, resultados semelhantes aos reportados por Sargeran *et al.* (2008)<sup>22</sup>.

Quanto à mortalidade, 135 pacientes cujos prontuários foram analisados morreram, sendo que, destes, 109 (80,7%) morreram em decorrência do câncer. Um número muito superior ao trazido por Momares *et al.*, (2014)<sup>9</sup>, que aponta que 56,5% das mortes devem-se ao câncer. Em média, os pacientes morreram 28,58 meses (857,4 dias) após o diagnóstico, o que é superior ao encontrado no estudo Le Champion *et al.*, (2017)<sup>23</sup>, que traz como média 515 dias.

## Conclusões

Neste estudo, foi possível observar um perfil epidemiológico em concordância com a literatura, ou seja, de homens, majoritariamente brancos, tabagistas e etilistas, que, em sua maioria, foram tratados com uma associação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia, cujas metástases, quando presentes, ocorreram, majoritariamente, quando o sítio anatômico inicial era na região da língua.

Quanto à sobrevida, após 5 anos, estavam vivos principalmente os pacientes que tinham acima de 70 anos, quando considerada a idade como variável de controle, homens, quando o sexo foi considerado como variável de controle. Além disso, quando considerado o tratamento instituído, após 5 anos estavam vivos principalmente aqueles que realizaram cirurgia associada à radioterapia ou empregada isoladamente, o que pode guardar relação com o fato destes serem geralmente empregados em estádios mais precoces, que possuem melhor prognóstico.



Notou-se também que, quando considerados estádios patológicos como variável de controle, estavam vivos após 5 anos, menos de 25% de todos os estádios (I, II, III, IVA, IVB, IVC). Quanto à mortalidade, tem-se que a maior parte dos óbitos, foram decorrentes do câncer.

Diante disso, é notável a demanda por iniciativas em prevenção, principalmente combatendo o tabagismo e o etilismo, orientando sobre outros fatores de risco com a exposição solar excessiva aos raios ultravioleta e, viabilizando o diagnóstico precoce, geralmente atrelados à tratamentos menos agressivos (cirurgia), o que foi apontado por este estudo, como aqueles que se relacionaram à maior sobrevida. Além disso, cabe ainda, estimular e instruir o auto-exame da língua, sobretudo no público masculino. Com isso, pode ser possível, futuramente, alterar essa epidemiologia, não só contribuindo com a redução dos casos como também promovendo melhor qualidade de vida daqueles que forem diagnosticados e tratados com o CCE de boca e orofaringe.

## Referências

1. Galbiatti ALS, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(2):239-47.
2. Santos GL, Freitas VS, Andrade M da C, Oliveira MC. Fumo e álcool como fatores de risco para o câncer bucal. *Odontol Clínico-Científica Online*. 2010;9(2):131-3.
3. Mazul AL, Taylor JM, Divaris K, Weissler MC, Brennan P, Anantharaman D, et al. Oral health and human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2017;123(1):71-80.
4. Taberna M, Mena M, Pavón MA, Alemany L, Gillison ML, Mesía R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2386-98.
5. de Barros Silva PG, Soares IL, de Oliveira Mendes FH, de Paula Campêlod CS, Mota MRL, Dantas TS, et al. Histórico de Consumo de Álcool como Fator Preditivo de Sobrevida em Pacientes com Carcinoma de Células Escamosas de Boca e Orofaringe: Follow-up de 15 Anos. *Rev Bras Cancerol*. 2020;66(1).

6. Al Moustafa A-E, Al-Awadhi R, Missaoui N, Adam I, Durusoy K, Ghabreau L, et al. Human papillomaviruses-related cancers: Presence and prevention strategies in the Middle East and North African Regions. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(7):1812-21.
7. Alves CCM, Netto FOG, de SOUSA SF, Bernardes VF, de AGUIAR MCF. Carcinoma de células escamosas de boca: relação entre graduação histopatológica e características clínicas da neoplasia. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integrada.* 2011;11(4):485-9.
8. Avi ALR de O, Tanimoto HM, Queiroz CD de S, Gerim LR, Zuza EP, Trevisani DM, et al. Neoplasia de boca e orofaringe: um estudo transversal na Fundação Pio XII? Hospital do Câncer de Barretos, Brasil. *Rev Odontol UNESP Online.* 2012;
9. Momares B, Contreras G, Martínez B, Ávalos N, Carmona L. Sobrevida en carcinoma espinocelular de mucosa oral: análisis de 161 pacientes. *Rev Chil Cir.* 2014;66(6):568-76.
10. Brener S, Jeunon FA, Barbosa AA, Grandinetti H de AM. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):63-9.
11. Perez RS, Freitas SM de, Dedivits RA, Rapoport A, Denardin OVP, Andrade Sobrinho J de. Estudo epidemiológico do carcinoma espinocelular da boca e orofaringe. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2007;11(3):271-7.
12. Souza FC de. Mortalidade por câncer de cavidade bucal e orofaringe nos estados brasileiros: uma análise de tendência [PhD Thesis]. Universidade de São Paulo; 2021.
13. Instituto Nacional de Câncer M da S. Estimativa 2020- Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2019. 122 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
14. Instituto Nacional de Câncer. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Atlas On-line de Mortalidade. [citado 1º de março de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml#panelResultado>
15. Sistema de Informação sobre Mortalidade- DATASUS - SIM - [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <http://sim.saude.gov.br/default.asp>
16. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citado 26 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>

17. Hayashide JM, Minnicelli RS, Oliveira O de, Sumita JM, Suzuki NM, Zambianco CA, et al. Doenças de pele entre trabalhadores rurais expostos a radiação solar. Estudo integrado entre as áreas de Medicina do trabalho e Dermatologia. *Rev Bras Med Trab.* 2010;8(2):97-104.
18. Lifsics A, Rate E, Tars J, Murovska M, Groma V. Smoking and alcohol abuse-predictive factors in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A retrospective study. In: *SHS Web of Conferences.* EDP Sciences; 2019. p. 02013.
19. Paulo Marcelo Gehm Hoff. *Tratado de Oncologia.* Atheneu; 2013.
20. Amar A, Rapoport A, Curioni OA, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandão LG. Prognostic value of regional metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(6):734-7.
21. d'Alessandro AF, Pinto FR, Lin CS, Kulcsar MAV, Cernea CR, Brandão LG, et al. Oral cavity squamous cell carcinoma: factors related to occult lymph node metastasis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(3):248-54.
22. Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SMR, Vehkalahti MM, Teronen O. Survival after diagnosis of cancer of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(3):187-91.
23. Le Champion ACOV, Ribeiro CMB, Luiz RR, da Silva Júnior FF, Barros HCS, Dos Santos K de CB, et al. Low survival rates of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Dent.* 2017;2017