

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MARÍLIA DE MATOS AMORIM

ANÁLISE DO PERFIL E FATORES RELACIONADOS A
SOBREVIDA DE ADULTOS JOVENS E IDOSOS PORTADORES
DE CÂNCER ORAL

FEIRA DE SANTANA

2018

ANÁLISE DO PERFIL E FATORES RELACIONADOS A
SOBREVIDA DE ADULTOS JOVENS E IDOSOS PORTADORES
DE CÂNCER ORAL

MARÍLIA DE MATOS AMORIM

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em
Saúde Coletiva do Departamento de Saúde da Universidade
Estadual de Feira de Santana, para obtenção do título de
mestre.

Área de concentração: Epidemiologia das doenças bucais

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Valéria Souza Freitas

FEIRA DE SANTANA

2018

Ficha Catalográfica – Biblioteca Central Julieta Carteado

A544a Amorim, Marília de Matos
Análise do perfil e fatores relacionados a sobrevida de adultos jovens e idosos portadores de câncer oral. / Marília de Matos Amorim. Feira de Santana, 2018.
132f.: il.

Orientadora: Valéria Souza Freitas

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2018.

1.Neoplasias bucais – Adulto jovem. 2.Análise de sobrevida. 3.Câncer oral. I.Freitas, Valéria Souza, orient. II.Universidade Estadual de Feira de Santana. III. Título.

CDU : 616.314-006

MARÍLIA DE MATOS AMORIM

ANÁLISE DO PERFIL E FATORES RELACIONADOS A
SOBREVIDA DE ADULTOS JOVENS E IDOSOS PORTADORES
DE CÂNCER ORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovação em Feira de Santana-Ba, 08/03/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Valéria Souza Freitas

Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
Universidade Estadual de Feira de Santana.
(Orientadora)

Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos

Doutor em Odontologia (Patologia bucal) pela Universidade de São Paulo
Universidade Federal da Bahia
(Examinador 01)

Prof. Dr. Carlos Alberto Lima da Silva

Doutor em Saúde Coletiva pela Universidade Federal da Bahia
Universidade Estadual de Feira de Santana
(Examinador 02)

*Porque **dEle**, por **Ele** e
para **Ele** são todas as coisas”*

Romanos 11:36

AGRADECIMENTOS

Ao meu **Deus** por ter me dado força para encarar as dificuldades e por me capacitar para concretização de mais um sonho.

Aos **meus pais**, por todo apoio, compreensão e por acreditarem em mim. Em especial à minha mãe, **Maria Amélia**, por ser minha amiga e minha confidente, sempre me ajudando com suas orações e com as palavras certas nos meus momentos de fraqueza. Obrigada, Mommy!

Aos meus irmãos, **Deni e Neilson**, pelo exemplo de força, garra e dedicação em tudo na vida.

À minha querida orientadora, **Dr^a Valéria Freitas**, pelo exemplo de profissional e humana que é, por me orientar, me corrigir, acreditar em mim e me ajudar em tantos momentos. Obrigada!!

Ao professor, **Dr^o Carlos Lima**, pela competência e pela disposição em me ajudar com a análise de dados.

À toda equipe de bolsistas e professores do **NUCAO** e do corpo docente da disciplina **Estudos Integrados XIV**.

À equipe do **UNACON**, pela disposição e prestatividade para a realização da coleta de dados.

Aos **funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva** pelo profissionalismo, competência e gentileza.

Aos amigos que fiz no mestrado, em especial ao **Clube Pura Vida (Letícia, Verônica e Sheila)**, pelos momentos vividos, risadas e desesperos compartilhados.

À minha querida **UEFS**, pela oportunidade de concluir mais uma etapa da minha vida acadêmica. Sempre grata à minha instituição!

À **CAPES** pelo apoio financeiro proporcionado e por assim tornar possível esta conquista.

Aos **meus amigos e familiares**, por me entenderem e estarem do meu lado nos momentos de ansiedade e a todos aqueles que direta ou indiretamente participaram da concretização deste sonho. A caminhada está só começando!

MUITO OBRIGADA!

*“É preciso força pra sonhar e perceber
que a estrada vai além do que se vê!”*

Los Hermanos

RESUMO

O câncer oral representa um grande problema de saúde pública, com taxas de incidência, mortalidade e sobrevida bastante variáveis em todo o mundo. A doença de etiologia multifatorial desenvolve-se como resultado da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais. O objetivo deste estudo foi investigar o perfil de pacientes com câncer oral e avaliar a influência dos fatores relacionados à sobrevida destes indivíduos em uma unidade de alta complexidade em Oncologia de Feira de Santana, Bahia, no período 2010 a 2016. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, de base hospitalar, onde a população foi composta por indivíduos com diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas. Variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida, de dados da lesão, do tratamento, de tempo de sobrevida e de status de sobrevida foram obtidos através da revisão de prontuários clínicos. Inicialmente foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis. Posteriormente, para computar as probabilidades de sobrevida a cada tempo foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier, sem e com estratificação. Para as comparações entre as diversas curvas foi utilizado o teste de log-rank. Com o objetivo de estimar os efeitos de cada variável na sobrevida dos indivíduos, foram ajustados os modelos de Cox para cada uma delas e, a partir da significância dos riscos relativos a cada tempo, foram definidas quais entraram no modelo multivariável. A maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino, com idade acima de 45 anos, tabagistas e etilistas crônicos. As lesões predominantemente localizadas em língua foram diagnosticadas em estágio avançado da doença. A terapia cirúrgica associada a radioterapia e quimioterapia foi a mais recomendada para o grupo jovem e a radioterapia associada a quimioterapia, para o grupo idoso. Os resultados indicaram que apenas o estadiamento do tumor e o tipo de tratamento foram fatores preditivos para o câncer oral, apontando a necessidade de estratégias para a redução dos principais fatores de risco para a doença e a importância do diagnóstico precoce, com vistas ao aumento da sobrevida e à melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: neoplasias bucais, adulto jovem, análise de sobrevida

ABSTRACT

Oral cancer represents a major public health problem with widely varying incidence, mortality, and survival rates worldwide. The disease of multifactorial etiology develops because of the interaction of multiple genetic and environmental factors. The objective of this study was to investigate the profile of patients with oral cancer and to evaluate the influence of the factors related to the survival of these individuals in a high complexity Oncology unit of Feira de Santana, Bahia, Brazil, between 2010 and 2016. It is a hospital-based, retrospective cohort study where the population was composed of individuals with histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma. Socio-demographic, life habits, lesion data, treatment, survival time and survival status variables were obtained by reviewing clinical records. Initially, a descriptive analysis of all variables was performed. Later, the Kaplan-Meier estimator was used to compute the survival probabilities at each time, with and without stratification. The log-rank test was used for the comparisons between the several curves. In order to estimate the effects of each variable on the survival of the individuals, the Cox models were adjusted for each of them and, from the significance of the relative risks at each time, the variables that entered the multivariable model were defined. The majority of cases occurred in male individuals, aged over 45 years, chronic smokers and alcoholics. Lesions predominantly localized in the tongue were diagnosed at an advanced stage of the disease. Surgical therapy associated with radiotherapy and chemotherapy was the most recommended for the young group and radiotherapy associated with chemotherapy for the old group. Results indicated that the only predictive factors for oral cancer were tumor staging and type of treatment, pointing out the need for strategies to reduce the main risk factors for the disease and the importance of early diagnosis, to increase the patients' survival and the improvement of their quality of life.

Keywords: oral neoplasms, young adults, survival analysis

LISTA DE TABELAS E ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Estudos comparativos que avaliam a idade mais jovem como preditor de prognóstico no carcinoma de células escamosas oral	35
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ARTIGO 1

Tabela 1	Distribuição de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	58
Tabela 2	Distribuição do óbito segundo sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.	59
Tabela 3	Tipo de tratamento realizado em diferentes estádios dos tumores em adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	60

ARTIGO 2

Tabela 1	Distribuição dos indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	74
Tabela 2	Distribuição dos indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, segundo os grupos de idade, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	76

Tabela 3	Distribuição do óbito segundo sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre adultos jovens e idosos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	77
Tabela 4	Sobrevida Global segundo sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre adultos jovens e idosos portadores de carcinoma de células escamosas oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	79
Tabela 5	Modelo de regressão de Cox para análise de sobrevida em indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016	80

ARTIGO 1

Figura 1	Curva de sobrevida de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (Curva de Kaplan Meier)	60
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ARTIGO 2

Figura 1	Curva de sobrevida dos indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, segundo os grupos de idade, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (Curva de Kaplan Meier)	78
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIACOES

CCE	Carcinoma de Células Escamosas Oral
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
OMS	Organização Mundial de Saúde
SisRHC	Informatização de Registros Hospitalares de Câncer
HPV	Papiloma Vírus Humano
ADH	lcool Desidrogenase
ALDH	Aldeído Desidrogenase
PeNSE	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar
UV	Ultravioleta
CCDN1	Gene Ciclina D1
THC	Tetrahidrocannabiol
UICC	União Internacional de Combate ao Câncer
cTNM	Estádio Clínico
pTNM	Estádio Patológico
T	Dimensão Do Tumor
N	Extensão da Disseminação em Linfonodos Regionais
M	Presença ou não de Metástase  Distância
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre De Doença
UNACON	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia
CID	Classificação Internacional de Doenças
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
CEP/UEFS	Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana
CONEP	Comissão Nacional de tica em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	5
2.	REVISÃO DE LITERATURA	8
72.1	Epidemiologia do câncer oral	9
2.2	Fatores de risco para o câncer oral	12
2.2.1	Uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas	12
2.2.2	Radiação solar	17
2.2.3	Fatores genéticos	18
2.2.4	Fatores comportamentais e outros fatores de risco	20
2.2.4.1	Infecção pelo Papiloma Vírus Humano e comportamento sexual	20
2.2.4.2	Dieta	23
2.2.4.3	Consumo de maconha	24
2.2.4.4	Imunodeficiências	25
2.3	Características clínicas e histopatológicas do câncer oral	25
2.4	Diagnóstico, estadiamento e classificação histopatológica	27
2.5	Tratamento	30
2.6	Fatores prognósticos e sobrevida	32
3	OBJETIVOS	41
3.1	Objetivo geral	42
3.2	Objetivos específicos	42
4	METODOLOGIA	43
4.1	Desenho do estudo	44
4.2	Área de estudo	44
4.3	População do estudo	44

4.4	Critérios de inclusão e exclusão	44
4.5	Fontes e instrumento de coleta de dados	45
4.6	Variáveis do estudo	45
4.6.1	Desfecho: Óbito	45
4.6.2	Variáveis do estudo	45
4.7	Definição categorização das variáveis do estudo	46
4.7.1	Variáveis principais	46
4.7.2	Covariáveis principais	47
4.8	Análise de dados	49
4.9	Aspectos éticos	50
5	RESULTADOS	52
5.1	Artigo 1	53
5.2	Artigo 2	70
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	90

REFERÊNCIAS

APÊNDICE I – Formulário de pesquisa

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana (CEP/UEFS).

ANEXO B - Classificação de tumores malignos (TNM) - UICC

Introdução

1 INTRODUÇÃO

As taxas de incidência, mortalidade e sobrevida para o câncer oral são bastante variáveis em todo o mundo, ocupando, o Brasil, o segundo lugar na incidência da doença nos países das Américas (WARNAKULASURIYA, 2009). Dados de levantamentos epidemiológicos globais mostram altos índices de mortalidade por câncer oral, representando cerca de 1,8% do total de mortes no mundo, grande parte ocorrendo em regiões menos favorecidas economicamente (FERLAY et al., 2015).

O carcinoma de células escamosas oral (CCE) é uma neoplasia maligna derivada do epitélio de revestimento, considerado o tumor maligno mais frequente na cavidade oral, representando mais de 90% dos casos diagnosticados da doença (EL NAGGAR et al., 2017; SIRIWARDENA et al., 2006).

A doença, de etiologia multifatorial, se desenvolve como resultado da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais, com destaque para o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas (PETTI, 2009; SCULLY, BAGANN, 2009).

A maior incidência da doença ocorre em homens brancos entre a quinta e sexta décadas de vida, fumantes e etilistas crônicos (WARNAKULASURIYA, 2009; EL NAGGAR et al., 2017). Entretanto, alguns autores tem observado uma tendência ao aumento do número de casos em adultos jovens (IAMAROON et al., 2004; PATEL et al., 2011; FANG et al., 2014; HUSSEIN et al., 2017), geralmente não expostos aos principais fatores de risco para a doença (VENTURI, PAMPLONA, CARDOSO, 2004), indicando que estes indivíduos possam apresentar um perfil distinto para a doença.

Estudos envolvendo adultos jovens apresentam divergências não apenas quanto a etiologia da doença, mas também em relação ao critério utilizado para a definição da idade de um paciente jovem (MORRIS, GANLY et al., 2010; VERED et al., 2010; SOUDRY et al., 2010; KOMOLMALAI et al., 2015; GOEPFERT et al., 2014). Além disso, existem discordâncias na identificação da predileção da doença em relação ao gênero, padrão morfológico, estadiamento, comportamento biológico do tumor e fatores prognósticos relacionados a sobrevida (KURIAKOSE et al., 1992; SASAKI et al., 2005; MORAIS et al., 2017).

Estudos têm sugerido que tanto a etiologia quanto a patogênese do CCE diferem entre pacientes jovens e idosos, principalmente devido à aparente ausência ou o curto período de exposição a agentes carcinogênicos, à provável ausência de lesões

potencialmente malignas e o possível comportamento biológico diferenciado dos CCE diagnosticados em jovens (REGEZI et al., 1999, LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001; LLEWELLYN et al., 2004; VENTURI, PAMPLONA, CARDOSO, 2004; SASAKI et al., 2005; CHITAPANARUX et al., 2006). Assim, apesar de alguns autores indicarem que o CCE diagnosticado em adultos jovens possa ser uma entidade distinta, aparentemente não existem estratégias terapêuticas individualizadas para estes indivíduos, de forma que o tratamento da doença em adultos jovens tem seguido o mesmo protocolo aplicado aos pacientes idosos (MALLET et al., 2009).

A escassez de estudos que buscam caracterizar o perfil dos adultos jovens portadores de CCE, comparando-os com indivíduos idosos (FRIEDLANDER et al., 1998; PYTYNIA et al. 2004; POPOVTZER et al., 2004; GARAVELLO, SPREAFICO, GAINI, 2007; LEE et al., 2007; HO et al., 2008; GOEPFERT et al., 2014), especialmente no Brasil (KAMINAGAKURA et al., 2010) e as diferentes metodologias de análise de dados utilizadas nestes estudos, perpetua as dificuldades para uma melhor compreensão em relação aos fatores de risco, a evolução da doença e fatores prognósticos relacionados a sobrevida, enfatizando a necessidade de estudos mais amplos envolvendo outras áreas geográficas, de modo a buscar uma melhor caracterização do perfil deste grupo de indivíduos com a doença.

Estudos que envolvem análises de sobrevida refletem e avaliam os avanços diagnósticos e terapêuticos, podendo contribuir na descrição do comportamento da doença e dos fatores prognósticos a ela relacionados (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, FAERSTEIN, DO ROSÁRIO LATORRE, 2002). Além disso, contribuem no processo de avaliação da eficiência do sistema de saúde, a qualidade do cuidado, a acessibilidade aos serviços de saúde e, conseqüentemente, à possibilidade de um diagnóstico e tratamento precoce.

Desta forma, o presente estudo pretende investigar o perfil de indivíduos diagnosticados com CCE e os fatores relacionados a sobrevida em uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia, no período de 2010 a 2016.

Revisão de literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia do câncer oral

O câncer oral representa um problema de saúde pública, com incidência e mortalidade variável nos diversos países, onde este tipo de câncer, agrupado ao de faringe, é considerado a sexta neoplasia mais freqüente em todo o mundo. Mundialmente, estima-se, por ano, 275.000 novos casos para o câncer oral e 130.300 para câncer de faringe, sendo que dois terços desses casos ocorrem em países em desenvolvimento (FERLAY, PISANI, PARKIN, 2004; WARNAKULASURIYA, 2009).

Dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, na sigla em inglês), da Organização Mundial de Saúde (OMS), revelaram no ano de 2012, cerca de 300.373 novos casos de câncer de lábio e cavidade oral em todo o mundo e cerca de 150 mil óbitos pela doença (FERLAY et al., 2015).

Dados do levantamento do mais completo banco de dados global sobre câncer no mundo (Globocan 2012), divulgado pela IARC mostram que regiões menos desenvolvidas são as mais afetadas pelo câncer da cavidade oral e lábio, tanto em termos de incidência quanto de mortalidade, onde 145.000 mortes em relação a doença foram registradas (1,8% do total de mortes no mundo), sendo 77% destas em regiões menos desenvolvidas (FERLAY et al., 2015).

Altas taxas de incidência de câncer oral, excluindo lábio, são encontradas no Sul e Sudeste Asiático (Sri Lanka, Índia, Paquistão e Taiwan), regiões do oeste da Europa (França) e Europa Oriental (Hungria, Eslováquia e Eslovênia), partes da América Latina e Caribe (Brasil, Uruguai e Porto Rico) e regiões do Pacífico (Papua Nova Guiné e Melanésia) (WARNAKULASURIYA, 2009).

Na América do Sul e no Caribe, os cânceres de cavidade oral e de faringe ocupam a quinta posição em homens e a sexta em mulheres. Países como Argentina, Brasil e Uruguai tem a maior incidência da doença, embora as taxas mais elevadas sejam observadas no Brasil, que ocupa o segundo lugar na incidência de câncer oral nos países da Américas (WARNAKULASURIYA, 2009).

Para o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer oral é décimo segundo tipo de neoplasia mais frequente na população brasileira. Para o biênio de 2018-2019, foram estimados no Brasil, 11.200 novos casos da doença em homens e 3500 em

mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens e 3,28 a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2018).

Na região Nordeste, o INCA estimou para o mesmo biênio a taxa bruta de incidência de câncer oral por 100 mil habitantes de 6,72 no sexo masculino e 3,12 no sexo feminino. Nos mesmos anos, foram estimados para o estado da Bahia, 760 casos novos da doença, representando 550 novos casos homens e 210 em mulheres (BRASIL, 2018).

Um estudo realizado através da análise de informações provenientes do Sistema de Informatização de Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC), referentes ao câncer oral no Estado da Bahia no período de 1999 a 2012, revelou 3.309 casos de câncer oral, atendidos em dez unidades hospitalares do Estado da Bahia neste período, sendo que 2.321 dos casos correspondiam ao sexo masculino e 987 ao sexo feminino (SANTOS et al., 2015).

Da mesma forma, a mortalidade por câncer oral possui altos índices acometendo indistintamente indivíduos de todas as idades, sexo, raça e cor. No Brasil, no ano de 2015, ocorreram 4.672 óbitos por câncer de cavidade oral em homens e 1.226 em mulheres (BRASIL, 2017).

A maior incidência do câncer oral ocorre em indivíduos de meia idade a idosos (SCULLY, BAGAN, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009). No entanto, estudos retrospectivos, incluindo pacientes idosos e jovens, mostraram que apesar da incidência do CCE em jovens ser baixa (WARNAKULASURIYA, 2009), apresenta uma tendência a um aumento do número de casos (IAMAROON et al., 2004; PATEL et al., 2011; FANG et al., 2014). Além disso, um aumento da incidência de câncer oral e orofaríngeo e mortalidade pela doença em adultos jovens são relatadas em muitos países da União Européia e parte dos Estados Unidos. Na Escócia, onde esta tendência foi relatada pela primeira vez, a taxa de incidência entre 1990 e 1999 em homens com menos de 45 anos dobrou de 0,6 a 1,3 por 100.000 habitantes (WARNAKULASURIYA, 2009).

Uma revisão sistemática realizada por Hussein et al. (2017), mostrou uma tendência de ascensão nos casos cânceres orais e orofaringe em pacientes jovens em todo o mundo, revelando uma heterogeneidade significativa em todos os estudos ($P < 0,0001$). No entanto, o estudo mostra que as taxas de incidência parecem estar determinadas em parte por gênero, região, hábitos sociais e raça.

Para alguns autores, existe uma certa heterogeneidade da idade de corte empregada nos estudos, onde a maioria dos autores considera pacientes jovens como

aqueles com idade limite entre 40 ou 45 anos (GARAVELO et al. 2007; HO et al., 2008; KAMINAGAKURA et al. 2010; PARK et al. 2010; LEE et al., 2012; UDEABOR et al., 2012; FANG et al., 2014; GOEPFERT et al., 2014; SUN, FANG, GUO, 2015; KOMOLMALAI et al., 2015), enquanto poucos estudos selecionam indivíduos com menos de 20 ou 30 anos (SOUDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013; MORRIS et al., 2010).

A taxa de incidência de câncer oral em indivíduos com menos de 40 anos pode variar entre 0,4-3,6% de todos os casos, mas pode atingir até 6,7%, em estudos que consideram 45 anos como o ponto de corte (SON, KAPP, 1985; CUSUMAN, PERSKY, 1988). Além disso, outros estudos têm reportado uma incidência variando de 0,07 a 4,3 novos casos por 100.00 habitantes por ano a depender da localização anatômica e corte de idade (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001). Vale ressaltar, que devido à raridade dos casos, a maioria dos estudos inclui uma pequena amostra de indivíduos, o que pode resultar resultados conflitantes em relação à incidência da doença (IYPE et al., 2004; AHMAD et al., 2009; MALLET et al., 2009).

Nos indivíduos idosos, na maioria dos países, a doença é mais comum em homens. As diferenças relacionadas ao sexo são atribuídas a maior exposição do sexo masculino a hábitos de risco em relação a doença e a exposição à luz solar, no caso do câncer de lábio, com parte das ocupações profissionais sendo desenvolvidas ao ar livre. A proporção de homens para mulheres diagnosticadas com câncer oral, no entanto, tem diminuído ao longo das décadas, representando cerca de 1,5 casos em homens para 1 caso em mulheres, possivelmente relacionado a mudanças de hábitos com uma maior exposição a fatores de risco em relação ao sexo feminino (WARNAKULASURIYA, 2009).

Para alguns autores, a predominância masculina claramente encontrada nos indivíduos idosos não é observados adultos jovens, onde embora os homens ainda sejam os mais afetados pela doença, a variação é menor entre os sexos, com uma relação feminino/masculino variando de um caso em mulheres para 1,2 a 4,9 casos em homens (HALBOUB et al., 2012; RIBEIRO et al., 2009), indicando um aumento no número de mulheres jovens afetadas pelo CCE.

A redução na diferença entre a distribuição dos casos de câncer oral entre homens e mulheres pode ser devido ao fato de que o hábito de fumar e a ingestão de bebidas alcoólicas serem mais socialmente aceitáveis para ambos os sexos atualmente, bem como devido as mudanças no comportamento sexual que vem acontecendo ao

longo dos últimos anos com uma possível exposição a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) (CHATURVEDI et al., 2011).

Alguns autores têm observado um aumento da taxa de incidência do câncer oral especialmente entre jovens mulheres brancas (PATEL et al., 2011) e sem histórico de uso de tabaco e/ou consumo de bebidas alcoólicas (FANG et al., 2014). Sugerindo outros fatores de risco para a doença em indivíduos jovens, como a infecção pelo HPV ou instabilidade genética (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001; LLEWELLYN et al., 2004; SCULLY, 2005; CAMPISI, GIOVANNELLI, 2009; KAMINAGAKURA et al., 2010).

2.2 Fatores de risco para o câncer oral

2.2.1 Uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas

O câncer oral é uma doença de etiologia multifatorial, desenvolvendo-se como resultado da interação de múltiplos fatores ambientais e genéticos. Dos fatores ambientais, o consumo de tabaco e uso abusivo de bebidas alcoólicas são descritos como os principais fatores de risco para a doença, sendo estes responsáveis por 80% dos casos dos CCE no mundo ocidental (PETTI, 2009).

O tabaco é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer oral (VALLECILLO CAPILLA et al., 2007; HIROTA et al., 2008). O risco relativo da doença em fumantes é sete a dez vezes maior quando comparado aos abstêmios (SCHMIDT et al., 2004).

O tabaco pode ser utilizado sob variadas formas de modo a alterar o seu sabor, cheiro e propriedades, variando também o risco para o desenvolvimento do câncer oral. Além do consumo sob a forma de cigarro industrializado, cachimbo, charuto, cigarro de palha e narguilé, o tabaco também pode ser usado sem a produção de fumaça, mascado (*betel quid*) ou em preparações para ser absorvido pela mucosa oral ou aspirado pelo nariz (rapé). Todas estas formas de utilização têm em comum a liberação de nicotina para o sistema nervoso central (VIEGAS, 2008).

O risco de câncer oral pode ser aumentado a depender do tipo de tabaco utilizado, frequência, intensidade e duração do hábito, configurando, um efeito dose-dependente (SCHMIDT et al., 2004; WARNAKULASURIY, SUTHERLAND, SCULLY, 2005).

O cigarro possui aproximadamente 4.700 substâncias tóxicas, sendo pelo menos 50 destas carcinogênicas. Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, aldeídos, aminas aromáticas, nitrosaminas e outros componentes são reconhecidamente agentes carcinogênicos (MAJUMDER et al., 2005). O risco de desenvolvimento de câncer oral em indivíduos que fumam cigarros industrializados é 6,3 vezes maior quando comparado aos não usuários de tabaco (FRANCO et al., 1989). Além disso, existe uma forte relação entre quantidade diária de cigarros consumidos e a duração do hábito como o aumento do risco de câncer oral, sendo este 20 vezes mais elevado em fumantes crônicos (SCULLY, BAGAN, 2009).

O charuto apresenta uma maior quantidade de nicotina do que o cigarro industrializado, pois a fumaça do charuto possui compostos carcinogênicos (nitrosaminas, hidrocarbonetos e aminas aromáticas) em níveis significativamente mais elevados do que a do cigarro. Além disso, esta fumaça é mais alcalina facilitando sua dissolução na saliva e absorção pela mucosa oral (IRIBARREN et al., 1999; VIEGAS, 2008).

Os fumantes de cachimbo e charuto apresentam maior risco de mortalidade por câncer e também maior risco em relação a doença coronariana, acidente vascular encefálico, câncer de pulmão e problemas periodontais (ALBANDAR et al., 2000; SHAPER, WANNAMETHEE, WALKER, 2003).

Considerando os efeitos residuais do tabaco, ex-fumantes necessitam de um longo período de abandono do hábito para redução do risco de câncer oral (FRANCO et al., 1989). Kumar e colaboradores (2008) demonstraram que a cessação do tabagismo reduz, mas não elimina o risco de desenvolvimento de câncer. Enquanto que para Marron e colaboradores (2010), a cessação do tabagismo protege contra o desenvolvimento de CCE de cabeça e pescoço.

O consumo de bebidas alcoólicas também foi associado com o aumento do risco de câncer oral. O risco de desenvolvimento da doença é elevado em dez vezes para os etilistas crônicos quando comparados aos abstêmios ou etilistas esporádicos (GANDINI et al., 2012). Além disso, o risco também difere em relação ao teor alcoólico das bebidas utilizadas, sendo mais elevado no consumo de bebidas destiladas (PRADO, PASSARELLI, 2009).

O mecanismo exato da carcinogênese associada ao consumo de bebidas alcoólicas (etanol) ainda permanece desconhecido. O etanol quando ingerido é metabolizado em acetaldeído, que é altamente tóxico e carcinogênico. A quantidade de

acetaldeído a que as células ou os tecidos são expostos após a ingestão de bebidas alcoólicas pode ser de grande importância e pode, entre outros aspectos, afetar a carcinogênese. O etanol ao ser ingerido é metabolizado em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH). O acetaldeído é então oxidado pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) em acetato, uma substância não carcinogênica. Tanto a formação como a degradação do acetaldeído dependem da atividade dessas enzimas. A atividade total da ADH é significativamente maior em tecidos com câncer do que nos órgãos saudáveis. Além disso, a atividade da ADH é muito maior do que a atividade da ALDH. Isto sugere que as células cancerosas têm uma maior capacidade de oxidação do etanol, mas menos capacidade de remover o acetaldeído do que os tecidos normais. Além disso, diferenças significativas das atividades de isoenzimas de ADH entre tecidos de câncer e órgãos saudáveis podem ser um fator que aumenta a carcinogênese pelo aumento da capacidade de formação de acetaldeído a partir de etanol e distúrbios no metabolismo de algumas substâncias biologicamente importantes como por exemplo, o ácido retinóico. As alterações na atividade de isoenzimas de ADH presentes em pacientes com diferentes tipos de câncer parecem ser causadas pela liberação dessas isoenzimas de células tumorais e podem ser úteis para o diagnóstico do câncer. Isoenzimas particulares de ADH, presentes no soro, podem também indicar a localização do câncer (JELSKI, SZMITKOWSKI, 2008).

Indivíduos com deficiência da ALDH tendem a ter maior risco de desenvolver câncer oral associada à ingestão de bebidas alcoólicas (OMS, 2004). Os mecanismos pelos quais o consumo de bebidas alcoólicas resulta em aumento do risco de câncer oral ainda não está totalmente esclarecido. O acetaldeído parece agir como um solvente, facilitando a passagem de carcinógenos através das membranas celulares. Outra possibilidade é o etanol aumentar a atividade de metabolização do fígado, ativando substâncias cancerígenas. Além disso, o consumo de bebidas alcoólicas poderia também alterar o metabolismo intracelular das células epiteliais com as quais ele entra em contato, podendo tais efeitos serem agravados por deficiências nutricionais (ROSSING, VAUGHAN, MCKNIGHT, 1989; FIGUERO-RUIZ et al., 2004; KOIFMAN, 2004). Além disso, o etanol poderia ainda ter um efeito local causando uma irritação na área (LEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001).

A hipótese mais aceita sugere que o etanol possa ter um efeito direto sobre a mucosa oral, alterando a homeostase das células epiteliais e a estrutura da mucosa, aumentando a permeabilidade do epitélio. Assim, o etanol atuaria como um agente

facilitador a penetração de carcinógenos, tornando os tecidos mais suscetíveis à sua ação (HOWIE et al., 2001).

Assim como o tabaco, o consumo de bebidas alcoólicas possui um efeito dose-dependente, onde o risco vai depender da frequência e duração destes hábitos. Blot e colaboradores (1988) relataram efeito dose-resposta relacionados ao consumo de bebidas alcoólicas com uma razão de chances de 8,8 (95% IC 5,4-14,3) para 30 ou mais doses por semana em homens e OR de 9,1 (95% IC 3,9-21,0), para uma quantidade semelhante em mulheres.

O uso de tabaco associado ao consumo de bebidas alcoólicas eleva em 40 vezes o risco de câncer oral (MARUR, FORASTIERE, 2008). O aumento da permeabilidade da mucosa oral causada pelo consumo de bebidas alcoólicas pode facilitar a penetração dos carcinógenos presentes no tabaco (DU et al., 2000). De acordo com Seitz e Cho (2009) o hábito de fumar associado ao consumo de bebidas alcoólicas aumenta a produção de acetaldeído e o consumo de bebidas alcoólicas aumenta a ativação de pró-carcinógenos presentes no tabaco.

Para alguns autores, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas talvez não sejam fatores de risco tão relevantes para o desenvolvimento do câncer oral em adultos jovens (VENTURI, PAMPLONA, CARDOSO, 2004), considerando que parte destes indivíduos pode nunca ter consumido tabaco ou bebidas alcoólicas (KURIAKOSE et al., 1992) ou o tempo de exposição a estas substâncias ser pequeno para o processo transformação maligna das lesões (BYERS, 1975; JONES, LAMPE, CHEUNG, 1989; HIROTA et al., 2006).

Por outro lado, alguns estudos relatam que o consumo de tabaco começa na adolescência (LLEWELLYN et al., 2001), geralmente antes dos 16 anos, tornando provável que, antes dos 40 anos, os indivíduos tenham um risco acumulado de mais de 21 anos de consumo, sendo mais suscetível ao desenvolvimento do câncer oral (MAJCHRZAK et al., 2014). Além disso, o início do tabagismo em idade precoce também está associado ao aumento da chance de uso de outras substâncias, como o consumo de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas (OMS, 2008).

De acordo com o INCA quanto mais precoce a idade do início do uso do tabaco, maior a probabilidade de dependência e conseqüentemente maior o risco de desenvolver o câncer (BRASIL, 2011). Grupos socialmente desprivilegiados tendem a ter um maior contato e de forma mais precoce com o uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas,

bem como, a precárias condições de saúde bucal e carências nutricionais que são agravantes ao problema do câncer oral (BORGES et al., 2009).

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) realizada no Brasil em 2012, onde foram entrevistados 109.104 escolares do 9º ano do ensino fundamental (antiga 8ª série), de 2.842 escolas públicas e privadas de todo o território brasileiro, revelaram que entre estudantes do 9º ano do ensino fundamental, a experimentação do cigarro foi de 19,6%, sendo a maior frequência de experimentação observada na Região Sul (28,6%) e a menor, na Região Nordeste (14,9%) (BRASIL, 2012).

A experimentação da bebida alcoólica também foi avaliada na PeNSE indicando que 66,6% dos escolares já haviam testado bebidas alcoólicas, sendo esse consumo maior nas Regiões Sul (76,9%) e Centro-Oeste (69,8%) e menor nas Regiões Norte (58,5%) e Nordeste (59,6%) (BRASIL, 2012).

Um outro estudo utilizando dados secundários, provenientes do inquérito Vigescola realizado em Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre (RS) em 2002 e 2004, envolvendo uma amostra de 3.690 escolares de 13 a 15 anos, cursando as sétima e oitava séries do ensino fundamental e primeira série do ensino médio, em escolas públicas e privadas, concluiu que a prevalência do tabagismo entre os escolares residentes nas capitais do sul do Brasil é elevada e os fatores associados significativamente ao tabagismo era ter indivíduos fumantes entre os amigos e estar exposto à fumaça ambiental do tabaco fora de casa (HALLAL, et al., 2009).

Apesar do abuso no consumo de tabaco e bebidas alcoólicas levar muitas décadas para exercer seu efeito (LEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001), resultados de um estudo envolvendo 39 pacientes com CCE de cabeça e pescoço, excluindo nasofaringe, com idade entre 28 e 40 anos, revelou que parece existir uma associação entre a doença e o uso excessivo de tabaco e bebidas alcoólicas (LIPKIN, MILLER, WOODSON, 1985).

Em outro estudo realizado no Brasil, por Kaminagakura e colaboradores (2010), o percentual de pacientes jovens com câncer oral que não era usuário de tabaco foi significativamente maior do que no grupo de idosos, sugerindo outros fatores de risco para a doença em adultos jovens.

Para alguns autores, a patogênese do câncer oral em adultos jovens pode envolver múltiplos fatores, como predisposição genética e fatores comportamentais (BODNER et al., 2012; TURI et al., 2013) onde provavelmente o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas talvez não sejam os principais fatores etiológicos para a doença neste

grupo de indivíduos (LLEWELLYN et al., 2004; SCULLY, 2005; CAMPISI, GIOVANNELLI, 2009; KAMINAGAKURA et al., 2010).

2.2.2 Radiação solar

A radiação solar é um tipo de energia benéfica para a vida humana, no entanto também ser prejudicial à saúde quando longa exposição. A exposição excessiva a radiação ultravioleta (UV) está associada ao desenvolvimento de câncer de pele e lábio (RIGEL, 2008).

Apesar de não ionizante, pois não possui capacidade suficiente para deslocar elétrons e provocar ionizações ao longo de uma passagem pelo tecido vivo, a radiação solar é capaz de, a longo prazo, produzir lesões de significativa relevância biológica (WERNER, FONTANELLA, 2009).

O mecanismo envolvido no desenvolvimento de carcinoma pela radiação solar é multifacetado. A radiação solar pode provocar danos irreversíveis aos melanócitos e queratinócitos muito antes do aparecimento da degeneração tecidual (QUINN, 1997; RUDOLPH, ZELAC, 2004). A exposição crônica à radiação solar pode levar a alterações genótípicas e fenotípicas nas células epiteliais, muitas das quais podem ser consideradas desordens potencialmente malignas (OUHTIT et al., 2000).

Segundo Ramos et al. (2004) e Rigel (2008) a radiação UV atua como iniciador e promotor no processo de carcinogênese, causando danos diretos à estrutura do DNA e mutações. Acredita-se que o gene supressor de tumor p53 é o principal alvo nas neoplasias induzidas por radiação UV (YOU, SZABO, PFEIFER, 2000; ICHIHASHI et al. 2003).

Vale ressaltar que a frequência e a duração da exposição estão relacionadas com o risco de desenvolver a neoplasia. O efeito da radiação solar tem caráter cumulativo e segundo alguns autores, quanto maior tempo de exposição um indivíduo, maior será o risco de desenvolver a doença (RIGEL, 2008).

A queilite actínica é uma lesão potencialmente maligna que pode preceder o CCE de lábio, é resultado de uma exposição solar progressiva excessiva e atinge predominantemente pessoas da pele clara. Seu comportamento biológico e fisiopatológico é similar a ceratose actínica, uma lesão potencialmente maligna cutânea, e está geralmente relacionada a ocupação profissional (PAIVA et al., 2012).

O Brasil por ser considerado um país tropical e possuir uma elevada incidência de radiação ultravioleta, onde a população sofre constante exposição solar tanto na área rural, quanto em áreas urbanas, possui altas taxas de morbidade de câncer de lábio. Segundo alguns autores, o CCE de lábio corresponde a cerca de 30% dos tumores malignos orais nas regiões tropicais (KORNEVS et al., 2005; PRADO, PASSARELLI, 2009; SENA et al., 2010).

Segundo Krolls e Hoffman (1976) o câncer de lábio é o segundo mais freqüente na população jovem, enquanto que em pacientes mais velhos a língua e o assoalho bucal são as regiões mais afetadas. Por outro lado, Ribeiro e colaboradores (2009) observaram em seu estudo com pacientes jovens, uma maior predominância na região de assoalho bucal seguido de língua, enquanto as lesões em lábio ocuparam a terceira posição mais freqüente, com 13% dos casos.

Em uma revisão realizada por Bodner e colaboradores (2014), sobre casos relatados na literatura de CCE em pacientes com vinte anos de idade ou menos, observou que a localização mais freqüente foi língua, nos estudos com pacientes sem condições sistêmicas associadas e a localização em lábio foi relatada em 5% dos estudos, ocupando a terceira posição.

2.2.3 Fatores genéticos

Embora os fatores ambientais, relacionados ao estilo de vida, apresentem um papel predominante na etiologia do CCE, alguns indivíduos podem ser suscetíveis a doença devido a uma predisposição genética ou uma característica hereditária em sua capacidade ou incapacidade de metabolizar agentes carcinogênicos, possivelmente junto a uma falta de habilidade para reparar danos a estrutura do DNA. A capacidade de metabolizar carcinógenos ou pró-carcinogênicos, reparar danos a estrutura do DNA, controlar a sinalização celular e o ciclo celular são fundamentais para a homeostase (TRIZNA, SCHANTZ, 2009).

O CCE aparece como consequência de múltiplos eventos moleculares induzidos principalmente pelos efeitos da exposição a carcinógenos relacionados ao consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, em situações em que esses mecanismos de homeostase não se encontram funcionando adequadamente (SCULLY, FIELD, TANZAWA, 2000). Apesar disso, a patogênese do CCE parece diferir entre indivíduos jovens e

idosos, principalmente devido à aparente ausência ou curto período de exposição a estes agentes carcinógenos nos jovens (VENTURI, PAMPLONA, CARDOSO, 2004).

Segundo Mork, Müller e Glattre (1999) a susceptibilidade genética pode desempenhar um papel importante, em cânceres de cabeça e pescoço, em relação a apresentação precoce da doença em jovens mesmo diante da presença do consumo de tabaco e bebidas alcoólicas.

Para outros autores, a predisposição genética parece ser preponderante ao desenvolvimento do câncer oral em adultos jovens, especialmente em pacientes sem fator de risco reconhecido (MAJCHRZAK et al., 2014). Fragilidade cromossômica, ploidia de DNA, anormalidades e aumento do risco familiar de CCE de cabeça e pescoço já foram reportados em estudos envolvendo adultos jovens (TONER, O'REGAN, 2009; SANTOS-SILVA et al., 2011; MAJCHRZAK et al., 2014).

Considerando o risco familiar, para alguns autores existe um claro e significativo risco relativo de CCE entre familiares de primeiro grau e membros da família daqueles que sofreram câncer de cabeça e pescoço, especialmente quando não existe fator de risco reconhecido associado a doença (TONER, O'REGAN, 2009).

Entretanto, para Chang e colaboradores (2013) a hereditariedade parece não desempenhar um papel principal na causalidade do CCE. Além disso, alguns estudos indicam que no câncer oral, o risco relativo para pacientes que relatam casos na família é menor do que nos casos de cânceres de faringe ou laringe (HASSANEIN, MUSGROVE, BRADBURY, 2005).

A instabilidade genética é um importante mecanismo molecular para o câncer de cabeça e pescoço (TONER, O'REGAN, 2009). Ganho e perda de regiões cromossômicas específicas no DNA são responsáveis por cânceres nesta localização anatômica, a exemplo, da região 3p ou 9p21, que podem representar eventos iniciais estritamente relacionados com o câncer de cabeça e pescoço. Para alguns autores, o câncer oral tem sido associado a alta fragilidade cromossômica e instabilidade genética em jovens, em comparação com idosos (KOSTRZEWSKA-POCZEKAJ et al., 2013).

Além disso, estudos genéticos realizados por Schantz e colaboradores (1989) e Schantz e Liu (1989), indicam que a idade precoce pode apresentar predisposições à instabilidade genética nos indivíduos jovens diagnosticados com carcinoma de cabeça e pescoço.

Para alguns autores, o câncer oral em adultos jovens é considerado uma entidade diferente, envolvendo alterações genéticas específicas, como o polimorfismo do gene

ciclina D1(CCDN1), associado ao início precoce do câncer de cabeça e pescoço em jovens não fumantes e não etilistas (ZHENG et al., 2001; CHANG et al., 2013).

Supõe-se que existe um modelo completamente diferente de tumorigênese, em nível molecular, em adultos jovens com câncer (TONER, O'REGAN, 2009). Um passo essencial para a tumorigênese é a desregulamentação do sistema regulatório do ciclo celular normal, especialmente em genes que controlam a progressão da fase G1 para G2 no ciclo celular (SCULLY, FIELD, TANZAWA, 2000). A amplificação do gene CCDN1 foi observada como mais expressiva em jovens no estudo de Kaminagakura e colaboradores (2011). O CCDN1 é um proto oncogene que codifica a ciclina D1, um regulador chave da fase G1 no ciclo celular. O aumento da expressão da ciclina D1 foi mais proeminente nos jovens, e foi correlacionada, neste estudo, com sobrevida livre de doença em pacientes mais jovens e idosos. Diante destes achados, outros estudos são necessários para confirmar o valor prognóstico da CCDN1 em pacientes jovens.

Deyhimi e colaboradores (2013) observaram que alterações no ciclo celular podem contribuir para o comportamento biológico diferenciado do CCE em adultos jovens. Mork e colaboradores (2001) não observaram diferenças na expressão das proteínas do ciclo celular entre adultos jovens e idosos com carcinoma de região de cabeça e pescoço.

Para outros autores, o mecanismo molecular através do qual os adultos jovens, sem exposição a fatores de risco, têm alterado a expressão do gene p53 pode ser diferente daqueles que estão expostos a fatores de risco, pois, muitos dos adultos jovens que apresentaram alguma alteração genética, faziam uso de bebida alcoólica e tabaco por longo período de tempo, o que pode ter provocado a mutação neste gene e conseqüentemente o surgimento da doença (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA 2001; BEENA et al., 2011).

2.2.4 Fatores comportamentais e outros fatores de risco

2.2.4.1 Infecção pelo Papiloma Vírus Humano e comportamento sexual

Devido à falta de consenso sobre a etiopatogênese do câncer oral em adultos jovens e o aumento da incidência de infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e dos tipos de câncer a ele relacionados, estudos mais recentes têm sugerindo que a infecção por este vírus em adultos jovens possa ser uma possível explicação para o

surgimento da doença, principalmente devido a mudanças no comportamento sexual que vem acontecendo ao longo dos últimos anos (CHATURVEDI et al., 2011; YOUNG et al., 2015).

Para Petti (2009) uma proporção dos casos de câncer oral, particularmente entre mulheres e jovens que não apresentam o hábito de fumar e ingestão de bebidas alcoólicas, pode ter relação com o HPV.

As infecções por HPV são as infecções sexualmente transmissíveis mais comuns em todo o mundo. O vírus é universalmente aceito como fator etiológico do câncer de colo uterino, tendo sido investigado a sua possível relação com câncer oral e de orofaringe em alguns estudos (XAVIER, BUSSOLOTI FILHO, LANCELLOTTI, 2005; SYRJÄNEN et al., 2011).

As análises de sequências de DNA têm permitido identificar mais de 120 tipos virais de HPV (PRABHU, WILSON, 2013). Destes, 24 tipos foram associados a lesões orais (TERAI, BURK, 2001). Sendo conhecido que os tipos 6 e 11 estão envolvidos nas lesões benignas do epitélio bucal, e os tipos 16 e 18, comprovadamente carcinogênicos, possivelmente relacionados a etiologia de determinados carcinomas orais (OLIVEIRA et al., 2003; SYRJÄNEN, 2005).

Segundo Robbins e Coltran (2010), a carcinogênese dos tipos de HPV de alto risco se dá através da expressão proteínas oncogênicas que inativam os genes supressores de tumor, ativam ciclinas, inibem a apoptose e combatem a senescência celular.

A etiopatogênese do CCE relacionada ao HPV ainda não está totalmente esclarecida. Os resultados dos estudos têm indicado discrepâncias nas taxas de detecção do vírus nos tecidos orais, variando de 0% a 100% (PINTOS et al., 2008; CHAITANYA et al., 2016). Para Simonato e Miyahar (2007), os resultados conflitantes dos estudos que buscam uma associação entre HPV e câncer oral ocorrem devido as variações nas técnicas de biologia molecular empregadas para a detecção do vírus, os diferentes tamanhos amostrais dos estudos e o tipo de material biológico utilizado (tecido fresco ou parafinado).

Chaitanya e colaboradores (2016) identificaram, através de uma revisão sistemática com metanálise, uma alta prevalência de HPV em pacientes com câncer oral quando comparado a um grupo controle. Além disso, Kreimer e colaboradores (2005), em uma revisão sistemática com 60 estudos analisaram 5.046 peças de CCE e

concluíram que os genótipos HPV16 e HPV18 apresentaram associação com o CCE orais em 25,9% dos casos avaliados.

Alguns autores sugerem que 70 a 90% dos casos de câncer de região de orofaringe têm evidências da presença de HPV. Os indivíduos com a doença apresentam diferentes padrões demográficos e são geralmente adultos jovens brancos, que haviam reduzido a exposição ao tabaco ou nunca fumaram. Evidências ainda demonstraram que um comportamento sexual durante toda a vida envolvendo um número mais elevado de parceiros com prática de sexo oral (maior que cinco parceiros) e vaginal (maior que 25 parceiros) estavam associados ao aumento do risco de infecção por HPV nos casos de cânceres da região de cabeça e pescoço (YOUNG et al., 2015).

Um estudo realizado por Kaminagakura e colaboradores (2012), com o objetivo de investigar a relação entre o CCE, a presença de DNA de alto risco de HPV e expressão de p16 em adultos jovens em comparação com tumores de um grupo de controle de idosos, encontrou a presença do vírus HPV16 em 19,2% dos tumores, sendo 68,2% em jovens e 31,8% em idosos, com uma diferença estatisticamente significativa. Em um indivíduo (1,7%) do grupo de jovens, foi detectada DNA de HPV 16 e 18. Além disso, a expressão de p16 foi observada em 25,6% dos casos do grupo de jovens e em 19,6% do grupo controle. Os autores concluíram que a maior prevalência dos tipos de HPV de alto risco no grupo de jovens, especialmente HPV16, pode ser um fator contribuinte para a carcinogênese do CCE nestes indivíduos.

Alguns autores sugerem que o DNA de alto risco do HPV é mais presente em carcinomas orais de pacientes jovens do que naqueles com idade superior a 60 anos, provavelmente devido as diferenças no comportamento sexual destes indivíduos (KOJIMA et al., 2002; RITCHIE et al., 2003; SMITH et al., 2004; HECK et al., 2010).

Smith e colaboradores (2004) em seu estudo identificaram o mesmo tipo de HPV na mucosa genital e oral dos indivíduos avaliados. Embora a via de transmissão viral ainda não esteja clara, a infecção ocorre muito provavelmente na primeira relação sexual, no início da adolescência, envolvendo um comportamento com múltiplos parceiros sexuais, onde os hábitos sexuais orais podem estar presentes e têm sido associados com infecção oral por HPV, especialmente em pacientes com menos de 30 anos (SMITH et al., 2004; D'SOUZA et al., 2007; D'SOUZA et al., 2009).

Adicionalmente, estudos têm evidenciado que o HPV em neoplasias orais parece servir como um marcador biológico de melhor sobrevida e resposta ao tratamento

(MARUR et al., 2010), o qual não corrobora com muitos achados na literatura que evidencia que o câncer oral em indivíduos jovens possui uma maior agressividade, pior prognóstico e menor sobrevida (SILVERMAN-JR, 2001; ALONE, NARENDRAN, 2003; MORAIS, 2003; SOARES DE LIMA et al., 2005).

2.2.4.2 Dieta

A dieta também constitui um fator importante na ocorrência de câncer oral (KIGNEL, 2007). De maneira geral, a maioria dos estudos parece indicar que alimentos como frutas e verduras possuem efeitos protetores que diminuem o risco de câncer oral, e alimentos de origem animal como carne e gordura apresentam aumento do risco de desenvolvimento dessa forma de câncer (PETTI, 2009).

Algumas explicações para a associação entre dieta e câncer têm sido propostas: produtos com carcinogenicidade advinda da forma de preparo do alimento, como as carnes carbonizadas, as quais se impregnam de benzopireno, potente carcinógeno; conservação dos alimentos com sal, importante agente irritante da mucosa gástrica; formação endógena de carcinógenos no organismo, como ocorre com as nitrosaminas, formadas no processo da digestão de alimentos ricos em nitritos e nitratos; formação de carcinógenos mediante a ação da flora intestinal sobre alimentos contaminados com carcinógenos, como o amendoim e outros grãos contaminados com aflatoxina (carcinógeno produzido por fungo) e desequilíbrio imunológico em decorrência de alterações nutricionais (COHEN, 1987).

De acordo com alguns achados da literatura, consideram-se como fator de risco para câncer da cavidade oral alguns alimentos, tais como carne vermelha, embutidos, laticínios e mate. Em contrapartida, associações inversas foram descritas para o consumo de frutas, legumes, verduras, pão e peixe (FRANCO et al., 1989; PINTOS et al., 1994, KJAERHEIM, GAAR, ANDERSE, 1998; FIORETTI et al., 1999; GARROTE et al., 2001; TAVANI et al., 2001).

Alimentos considerados como fatores de risco atuam no desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, resultando na indução de danos celulares através de radicais livres e este processo tem sido chamado de estresse oxidativo (SIES, 1993). Desta forma, os danos a estrutura do DNA causados pelos radicais livres desempenham um papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese (POULSEN et al., 1998).

Já os alimentos considerados como fatores de proteção atuam como antioxidantes interceptando os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre os lipídeos, os aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular. Vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na interceptação dos radicais livres (BIANCHI, ANTUNES, 1999).

Além disso, a vitamina A é considerada um fator importante no crescimento e na diferenciação celular e sua deficiência pode produzir uma ceratinização excessiva das membranas mucosas sugerindo que esta vitamina possa exercer um papel protetor ou preventivo nas desordens potencialmente malignas ou no câncer oral (BIANCHI, ANTUNES, 1999).

Llewellyn e colaboradores (2004) avaliaram os fatores de risco para câncer oral em adultos jovens através de um estudo caso-controle, concluindo que houve uma redução altamente significativa do risco da doença entre mulheres que consumiram três ou mais porções de frutas e vegetais frescos diariamente na década anterior ao diagnóstico de câncer, comparado com aquelas que consumiram duas ou menos porções diariamente. Além disso, estimando a quantidade de frutas e vegetais consumidos regularmente durante a infância, houve uma significativa redução de risco entre homens que consumiram três ou mais porções por dia em comparação com duas porções ou menos.

2.2.4.3 Consumo de maconha

Alguns casos de consumo de maconha associados ao câncer de cabeça e pescoço e respiratório são reportados na literatura (ZHANG et al., 1999; HASHIBE et al., 2002), mas essa correlação não é conclusiva.

O uso de maconha foi especulado como um fator de risco para o câncer oral em adultos jovens (LLEWELLYN et al., 2001) especialmente porque a maconha contém substâncias carcinogênicas semelhantes às encontradas no tabaco. O uso da maconha envolve maior inalação e maior retenção de fumaça (MAJCHRZAK et al, 2014). No entanto, o potencial de carcinogenicidade do tetrahidrocannabinol (THC), a principal substância psicoativa encontrada nas plantas do gênero *Cannabis*, ainda não está totalmente esclarecido (GUZMAN et al., 2003; LIANG et al., 2009), apesar de que há

evidências que os canabinóides possa ter um papel tumorigênico ou antitumorigênico (LIANG et al., 2009).

2.2.4.4 Imunodeficiências

Alguns estados de imunodeficiência crônica (síndrome de Bloom, síndrome de Wiskott-Aldrich) ou mesmo situações de imunossupressão após transplante de órgãos e anemia (síndrome de Plummer-Vinson ou Patterson Kelly e Anemia de Fanconi) podem desempenhar um papel importante na carcinogênese em adultos jovens (TONER, O'REGAN, 2009; MAJCHRZAK et al., 2014).

Especificamente, a anemia de Fanconi, apresenta um maior risco associado ao desenvolvendo do câncer de cabeça e pescoço, estimado em 40% na quarta a sexta décadas de vida. As mutações no complexo telomerase são responsáveis pela anemia de Fanconi e em relação à sua transformação maligna, os telômeros são repetidamente encurtados, precipitando uma instabilidade genética que permite a sua progressão para uma neoplasia maligna (TONER, O'REGAN, 2009).

Outro grupo distinto que compõe pacientes jovens com câncer de cabeça e pescoço são aqueles com histórico de câncer durante a infância, onde ocorre a probabilidade de ocorrência de um segundo tumor síncrono ou metacrônico. O tumor primário foi estimado em 3-12% dos casos que apresentavam uma média de 20 anos de sobrevida. Além disso, medicamentos quimioterápicos e a radiação utilizada durante o tratamento radioterápico pode induzir malignidades como efeitos colaterais destes tratamentos (CURADO, HASHIBE, 2009; SOUDRY et al., 2010).

2.3. Características clínicas e histopatológicas do câncer oral

O aspecto clínico do CCE parece não apresentar características diferentes a depender da idade do paciente. Podendo apresentar sob o aspecto de uma lesão exofítica ou endofítica, leucoplásica, eritroplásica ou eritroleucoplásica. Porém, existem evidências clínicas que podem auxiliar no diagnóstico desta neoplasia maligna, como por exemplo, lesões que não cicatrizam espontaneamente em 15 dias, lesões ulceradas com bordas endurecidas, com ausência de halo eritematoso e lesões indolores nas fases iniciais. No entanto, outras doenças podem se manifestar como lesões ulceradas e dificultar o diagnóstico diferencial do câncer oral, como no caso de doenças

granulomatosas, como a leishmaniose, a tuberculose, a paracoccidiomicose e a sífilis (PORCARO-SALLES, 2007; GAETTI-JARDIM et al., 2010).

Com relação a localização anatômica do CCE, em idosos, as localizações mais frequentes são a língua e o assoalho bucal (DAHER, PEREIRA, OLIVEIRA, 2008). Cerca de 30% a 40% dos casos desenvolvidos nessas regiões desenvolvem metástases regionais, comprometendo, assim, o prognóstico (PIMENTA AMARAL et al., 2004; KELNER et al., 2015).

Para Seer e colaboradores, em adultos jovens uma maior incidência da doença ocorre em orofaringe e uma menor em região de assoalho de boca, diferentemente da ocorrência da doença em idosos.

Bodner e colaboradores (2014) revisaram os casos reportados de CCE em pacientes jovens e observaram que estes tumores eram mais frequentes em língua e gengiva. Por outro lado, estudos mais recentes evidenciam que a localização mais frequente da doença em adultos jovens é a língua seguida do assoalho bucal, como igualmente observado em pacientes idosos (KAMINAGAKURA et al, 2010; SUN, FANG, GUO, 2015; SANTOS et al 2016; BLANCHARD et al., 2016).

Vale ressaltar que a localização anatômica é considerada um bom indicador de prognóstico, uma vez que tumores apresentam comportamentos diferentes dependendo da sua localização, com maior agressividade em lesões localizadas em língua (COSTA et al., 2002).

Nos tumores na cavidade oral, o tipo histológico mais comum é o CCE representando mais de 90% dos casos diagnosticados da doença (DE CAMARGO CANCELA et al., 2010; BODNER et al., 2014; SUN, FANG, GUO, 2015; BLANCHARD et al., 2016). Histologicamente observa-se a proliferação desordenada de células epiteliais provenientes do epitélio pavimentoso estratificado de superfície, invadindo o tecido conjuntivo subjacente. As células malignas apresentam pleomorfismo, alteração da relação núcleo-citoplasma, hipercromatismo e picnose nuclear. Podem ser ainda observadas mitoses muitas vezes atípicas e, especialmente em tumores bem diferenciados, a presença de pérolas de queratina (EL-NAGGAR, et al. 2017).

2.4 Diagnóstico, estadiamento e classificação histopatológica

O diagnóstico do câncer oral é estabelecido em função de uma série de dados obtidos por meio de anamnese e exame físico, onde havendo suspeita clínica da neoplasia maligna, a biópsia é mandatória para o diagnóstico conclusivo pelo exame histopatológico (SILVA et al., 2011).

Na maioria dos casos o diagnóstico do câncer oral é realizado tardiamente, contribuindo para os altos índices de morbimortalidade da doença e para eleição de terapêuticas mais agressivas, refletindo em pior prognóstico e menor sobrevida dos pacientes (SILVERMAN-JR, 2001; ALONE, NARENDRAN, 2003; MORAIS, 2003; SOARES DE LIMA et al., 2005).

De forma geral, apesar dos avanços na terapia oncológica observada nos últimos anos, permanece a taxa de 50% probabilidade de sobrevida em 5 anos, ou menos, nos casos de câncer oral. Esta taxa pode ser aumentada quando as lesões são diagnosticadas em estádios menos avançados. Desta forma, acredita-se que detectar o câncer oral em estágio precoce é o meio mais efetivo de reduzir a morbidade, complexidade e magnitude do tratamento, independente da faixa etária estudada (HONORATO et al., 2009).

Dados dos registros de câncer brasileiros revelam que a maioria dos indivíduos com câncer oral chega aos hospitais especializados em estágio avançado da doença, o que resulta em tratamentos longos e prognósticos desfavoráveis, considerando que esta doença pode levar a deformidades, invalidez e a morte, evidenciando a dificuldade do diagnóstico precoce pelo fato de que as lesões iniciais, geralmente assintomáticas, não serem valorizadas pelo próprio indivíduo e ou pelos profissionais de saúde (DIB, 2004; SANTOS, BATISTA, CANGUSSU, 2010).

Para alguns autores, os principais fatores relacionados ao atraso no diagnóstico do câncer oral em adultos jovens incluem a falta de educação adicional, estresse no período anterior ao diagnóstico e ausência de fatores de risco (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2004; WARNAKULASURIYA, MAK, MOLLER, 2007).

Vale ressaltar que nos pacientes com doença avançada a probabilidade de sobrevida é reduzida de 80% para 18% (MIYACHI et al., 2002). Metade dos pacientes diagnosticados tardiamente morre dentro de um período de cinco anos e recorrências e cânceres secundários ocorrem em cerca de 10 a 25% dos casos (POH et al., 2006).

O sistema de estadiamento clínico de tumores, sistema TNM, tem sido o padrão de classificação adotado pela União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) para caracterizar os tumores, propor a terapia mais adequada e, assim, estimar a sobrevida dos pacientes. As informações obtidas através dos exames clínico e de imagem são utilizadas para estabelecer o estágio clínico (cTNM) e, caso o paciente seja submetido à cirurgia, determina-se o estágio patológico (pTNM) mediante o exame histopatológico do tumor e dos linfonodos regionais. Tendo como base a avaliação da dimensão do tumor (T), a extensão da disseminação em linfonodos regionais (N) e a presença ou não de metástase à distância (M). A combinação das diversas variantes de T, N e M determinam o estágio clínico da doença (COSTA, ARAÚJO JÚNIOR, RAMOS, 2005).

Segundo a classificação TNM, o estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço pode variar de 0 (carcinoma in situ) a IVC (com metástase a distância), conforme descrito no Anexo A (BRASIL, 2004). Evidencia-se que as taxas de sobrevida são maiores nos casos em que a doença está localizada (Estadiamento I) e menores quando se estende além do órgão de origem (Estadiamento IV) (DAHER et al., 2008).

Alguns estudos avaliaram o estadiamento clínico do CCE exclusivamente em adultos jovens. Iype e colaboradores (2004) reportaram uma predominância do estágio IV (47,8%) entre os casos diagnosticados, enquanto o estágio I foi predominante nos estudos de Ahmad e colaboradores (2009) e Mallet e colaboradores (2009) correspondendo, respectivamente, a 68,4% e 32% dos casos avaliados. O diagnóstico do CCE tardio em adultos jovens dificulta o prognóstico e o tempo de sobrevida destes indivíduos (IYPE et al., 2004).

Alguns estudos compararam o estágio clínico entre pacientes jovens e idosos diagnosticados com CCE (IAMAROON et al., 2004; PYTYNIA et al., 2004; HO et al., 2008; PARK et. al., 2010; SOUDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013; FANG et.al., 2014; MORAIS et al., 2017).

No estudo de Soundry e colaboradores (2010), o qual comparou pacientes jovens (menos de 30 anos) com CCE de língua e pacientes idosos (mais de 30 anos) com tumores na mesma localização, observaram que nos jovens os estágios III e IV foram significativamente mais frequentes, quando comparados ao grupo de idosos, estadiados geralmente entre I e II. Por outro lado, os estudos de Pytynia e colaboradores (2004) e Ho e colaboradores (2008) que também compararam estadiamentos em pacientes jovens e idosos, observaram que em ambos os grupos a maioria dos casos foram estadiados em III ou IV, com 67,7% e 53,6%, respectivamente. Iamaroon e colaboradores (2004),

também revelaram que a maior parte dos indivíduos foi diagnosticada com estadiamento avançado da doença, estágio IV (56,2%), independentemente da idade.

Park e colaboradores (2010) revelaram que tanto em jovens como idosos houve uma maior prevalência de indivíduos diagnosticados em estágios iniciais (I e II), não havendo significância estatística entre os grupos com relação ao tamanho do tumor (T) e metástase regional (N). Já no estudo de Fang e colaboradores (2014) identificaram que no grupo de indivíduos jovens o estadiamento foi, em sua maioria, precoce, onde grande parte dos tumores (80%) foi diagnosticada como T1-T2 e apenas um tumor exibiu metástase regional, diferente do grupo de idosos.

Uma revisão sistemática realizada por Morais e colaboradores (2017) observou que a proporção de pacientes jovens com diagnóstico em estádios III e IV foi alta, semelhante aos estudos com grupos de pacientes idosos.

Para alguns autores o diagnóstico precoce ainda é um grande desafio e o motivo do diagnóstico tardio pode ser provavelmente a falta de consciência dos pacientes, que tendem a negligenciar sinais precoces, como ulceração ou lesões brancas, por serem, muitas vezes, indolores. Desta forma, buscam os serviços de saúde apenas quando o tumor é aparente e apresenta sintomatologia dolorosa (AHMAD et al., 2009).

Adicionalmente a utilização do sistema de estadiamento clínico – TNM para predição de prognóstico, classificações histopatológicas para os CCE surgiram na tentativa de explicar o comportamento biológico discrepante dos tumores. Observa-se que existem pacientes portadores CCE em estádios precoces que morrem rapidamente, mesmo recebendo tratamento de forma e no momento apropriado (ANNEROTH et al., 1987). Neste sentido, as classificações histopatológicas podem prover fatores prognósticos suplementares a fim de otimizar o valor do estadiamento e auxiliar na escolha terapêutica.

Existem várias classificações histopatológicas para o CCE (BRODERS, 1941; ANNEROTH et al.; 1984; BRYNE et al., 1989; BRANDWEIN-GENSLER et al., 2005), incluindo a proposta pela Organização Mundial de Saúde (EL NAGGAR et al., 2017).

A classificação histopatológica de malignidade proposta pela OMS é adotada em muitos serviços de saúde. Esta classificação foi baseada no grau de diferenciação celular do tumor e permitiu o agrupamento dessa neoplasia maligna em três categorias. Os CCEs foram, então, classificados em pouco, moderadamente e bem diferenciados. Os bem diferenciados foram assim denominados quando sua arquitetura tecidual se

assemelhava a um padrão normal de epitélio escamoso. Já aqueles que se mostraram pouco diferenciados, caracterizavam-se pelo predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas, bem como mínima ceratinização. Os CCE moderadamente diferenciados apresentavam certo grau de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica e pouca ceratinização (EL NAGGAR et al., 2017).

O sistema de classificação histológica proposto pela OMS foi o sistema utilizado pela maioria dos estudos que avaliaram as características histopatológicas de CCE (IAMARROM et al., 2004; IYPE et al., 2004; AHMAD et al., 2009; MALLET et al., 2009; SOUNDRY et al., 2010; UDEABOR et al., 2012; FANG et al., 2014), sendo que alguns destes estudos não avaliaram ou reportaram características morfológicas detalhadas sobre os casos estudados (PYTYNIA et al., 2004; HO et al., 2008; PARK et al., 2010; HILLY et al., 2013), enquanto outros relataram uma maior porcentagem de diferença sem relação a classificação histopatológica dos casos estudados (IAMARROM et al., 2004; IYPE et al., 2004; AHMAD et al., 2009; MALLET et al., 2009; FANG et al., 2014).

Iype e colaboradores (2004) relataram uma menor porcentagem (39%) de casos de CCE bem diferenciados na amostra estudada, enquanto que no estudo de Mallet e colaboradores (2009), 98% dos casos foram classificados como CCE bem diferenciados. Os estudos de Udeabor e colaboradores (2012) e Soudry e colaboradores (2010) encontraram uma maior proporção de CCE moderadamente diferenciados que correspondiam a respectivamente, 63,2% e 73% dos casos analisados. A maioria dos autores não identificou diferenças significativas na classificação histológica de malignidade de CCE entre os adultos jovens e os grupos controles estudados (IAMARROM et al., 2004; AHMAD et al., 2009; FANG et al., 2014).

2.5 Tratamento

A escolha do tratamento do câncer oral depende da localização anatômica do tumor, extensão da doença, estadiamento clínico, subtipo histológico, condições físicas do paciente, entre outros fatores (EPSTEIN et al., 1999).

O tratamento para o câncer oral varia entre cirurgia, radioterapia e quimioterapia, podendo, estas modalidades, ser utilizadas de forma isolada ou associada. A cirurgia ou a radioterapia é usada com o propósito curativo no tratamento do câncer oral. A quimioterapia é uma modalidade terapêutica adjunta ao tratamento radioterápico e cirúrgico. Cirurgia ou radioterapia podem ser utilizadas para lesões menos avançadas

(grau de estadiamento I/II), contudo, a cirurgia combinada a radioterapia, é geralmente aplicada para a doença em estádios avançados (estadiamento III/IV). Para a doença avançada, a quimioterapia é utilizada em combinação com cada uma ou ambas as modalidades primárias de tratamento (SPAULDING et al., 1991; HONORATO et al., 2009).

Estudos que avaliaram o câncer oral em pacientes jovens mostraram que em grande parte, a ressecção cirúrgica do tumor foi o tratamento de escolha, sozinho ou em combinação com radioterapia e/ou quimioterapia, semelhante aos resultados dos estudos em pacientes idosos (IAMAROON et al., 2004; HO et al., 2008; HILLY et al., 2013; MORAIS et al., 2017).

No estudo multicêntrico realizado por Mallet e colaboradores (2009), verificou-se que grande parte dos adultos jovens estudados foram submetidos a procedimentos cirúrgicos (58%), seja ele isolado, simultaneamente ou posteriormente a radioterapia e quimioterapia. Porém, no estudo de Park e colaboradores (2010) a cirurgia isolada foi o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes jovens e idosos, não havendo diferença significativa entre os grupos. Resultados semelhantes foram encontrados por Udeabor e colaboradores (2012), onde a maioria dos pacientes jovens teve a cirurgia como tratamento de eleição.

Outros estudos, como o de Iamaroon e colaboradores (2004), Ho e colaboradores (2007) e Ahamed e colaboradores (2009) indicaram que a terapia combinada com cirurgia e radioterapia foi a mais frequentemente adotada para os pacientes jovens. Por outro lado, Iype e colaboradores (2004) e Pytynia e colaboradores (2004) observaram que a radioterapia isolada foi o tratamento de escolha para maioria dos casos de CCE.

Segundo Moraes e colaboradores (2017) a quimioterapia é o método menos usado e na maioria dos estudos esta modalidade de tratamento é combinada a cirurgia e/ou radioterapia. No entanto, a alta frequência de radioterapia e quimioterapia associada a cirurgia evidenciada em alguns estudos, reflete uma alta proporção de jovens adultos diagnosticados em estágios avançados da doença.

É importante destacar que a radioterapia e quimioterapia provocam danos principalmente nas células com alta taxa de divisão. Dessa forma, a mucosa oral normal torna-se alvo primário para a toxicidade em virtude de sua alta taxa de renovação celular. As complicações mais comuns observadas em pacientes irradiados incluem a mucosite, hipossalivação, perda do paladar, perda do apetite, doença periodontal, cárie

rampante e osteorradionecrose, que podem levar à dificuldade de alimentação, resultando em desidratação e desnutrição (CASTRO et al., 2002).

2.6 Fatores prognósticos e sobrevida associada ao carcinoma de células escamosas

O prognóstico de pacientes com CCE é avaliado geralmente com base na recorrência locorregional e a taxa de sobrevida específica da doença, considerando um período de 5 anos após o diagnóstico (MORAIS et al., 2017).

A sobrevida é o parâmetro mais utilizado para avaliar resultados na área oncológica, inclusive do ponto de vista epidemiológico, onde as taxas de mortalidade em séries históricas são de alta relevância analítica, sendo possível abordar técnicas estatísticas de análise de sobrevida com observações obtidas em registros de serviços de saúde (PEDERSEN et al., 2004).

As técnicas estatísticas conhecidas como análise de sobrevida são utilizadas quando se pretende analisar um fenômeno em relação a um período de tempo, isto é, ao tempo transcorrido entre um evento inicial, no qual um sujeito ou um objeto entra em um estado particular (diagnóstico) e um evento final, que modifica este estado (óbito) (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, FAERSTEIN, LATORRE, 2002).

A sobrevida global (SG) é historicamente considerada o desfecho terapêutico de maior importância. Neste caso, o evento de interesse é a morte por quaisquer causas, e os pacientes são censurados apenas quando ocorre perda de seguimento ou quando eles ainda estão vivos por ocasião da análise (SARGENT, 2006; MACHADO et al., 2010).

A sobrevida livre de doença (SLD) consiste no tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte por quaisquer causas. A censura também é feita quando ocorre perda de seguimento ou quando os pacientes se encontram vivos e sem progressão por ocasião da análise (SAAD, KATZ, 2009; MACHADO et al., 2010; SAAD, KATZ, BUYSE, 2010).

Estudos têm investigado o prognóstico dos pacientes com CCE em relação a variáveis como idade (CALLEY et al., 1984; PLATZ et al., 1998; CONSTANTINIDES, ROTHSTEIN, PERSKY, 1992; FUNK et al., 1992; KURIAKOSE et al., 1992; SARKARIA, HARARI, 1994; HIAN et al., 2003), sexo (PLATZ et al., 1998; LANGDON, RAPIDIS, 1979; CONSTANTINIDES et al., 1992; FRANCO et al., 1993; FUNK et al., 2002), localização geográfica (CARVALHO et al., 2004), raça-cor (FUNK et al., 2002), comorbidades secundárias ao uso tabaco e abuso de bebidas alcoólicas (PLATZ et al., 1998; FUNK et al., 2002; REID et al., 2001;

RIBEIRO et al., 2003) estado imunitário (KURIAKOSE et al., 1992; GOLDMAN et al., 1998; REICHERT et al., 2001) e ausência de fatores de risco habituais a doença (KOCH et al., 1999; GILLISON et al., 2000), porém os resultados destes estudos ainda são inconsistentes e por vezes contraditórios, em parte devido ao uso de diferentes metodologias.

Infelizmente, não há estudos prospectivos comparando pacientes jovens e idosos em relação ao prognóstico do CCE como também não existe um amplo estudo multicêntrico envolvendo a questão (MORAIS et al., 2017). Nos adultos jovens, o prognóstico do CCE ainda é uma questão controversa na literatura, apesar de alguns estudos buscarem elucidar o significado da idade no prognóstico dos indivíduos diagnosticados com a doença (Quadro 1).

Uma questão que pode afetar os resultados dos estudos de prognóstico envolvendo indivíduos com CCE é a falta de uma definição mais precisa do que seria um paciente jovem. O limite de idade nos estudos é empírico, onde a maioria dos estudos utiliza 40 anos como a idade de corte para a amostra (FRIEDLANDER et al., 1998; PITMAN et al., 2000; VARGAS et al., 2000; HYAM et al., 2003; VENESS et al., 2003; PYTYNIA et al., 2004; SANTOS-SILVA et al., 2005; LIAO et al., 2006; SIRIWARDENA et al., 2006; GARAVELO et al., 2007; KAMINAGAKURA et al., 2010; UDEABOR et al., 2012; FANG et al., 2014; SUN, FANG, GUO, 2014; KOMOLMALAI et al., 2015). Outros estudos, usam a idade de 20 anos (MORRIS et al., 2010), 30 anos (SOUDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013) 45 anos (SIEGELMANN-DANIELI et al., 1998; POPOVTZER et al., 2004; HO et al., 2008; PARK et al., 2010; LEE et al., 2012; GOEPFERT et al., 2014) ou até mesmo 60 anos como o limite a ser considerado para o paciente jovem (VERED et al., 2010). Além disso, pacientes considerados pediátricos, com menos de 20 anos, com tumores orais, também foram estudados (MORRIS et al., 2010). Assim, diante da falta de consenso sobre a idade dos pacientes a serem considerados adultos jovens, é bastante difícil alcançar resultados consistentes em relação ao prognóstico do CCE ao comparar diversos estudos.

Alguns estudos retrospectivos buscaram analisar o prognóstico em adultos jovens com CCE, mas não compararam os dados com controles idosos (MANUEL et al., 2003; IYPE et al., 2004; AHMAD et al., 2009; MALLETT et al., 2009; THOMAS et al., 2012; BRÄGELMANN et al., 2013; BLANCHARD et al., 2016), limitando os resultados desses estudos, em relação ao papel da idade no prognóstico do CCE.

Mallet e colaboradores (2009) encontraram uma evolução persistente e alta taxa de recorrência tumoral no primeiro ano após o tratamento em um grupo de pacientes com menos de 35 anos de idade, afetando negativamente a sobrevida total destes indivíduos.

McGregor e colaboradores (1983) relataram uma alta taxa de cura (80%) entre pacientes com menos de 40 anos, enquanto que no estudo de Mallet e colaboradores (2009), os pacientes que morreram da doença geralmente tiveram uma resposta insatisfatória ao tratamento nos primeiros dois anos. Excepcionalmente, uma alta taxa de sobrevida global para pacientes com menos de 40 anos foi reportada por alguns autores (MYERS et al., 2000; THOMAS et al., 2012). Esses resultados sugerem uma alta taxa de sobrevida para pacientes jovens, embora com um subgrupo de pacientes que desenvolveram recorrência da doença a curto prazo (MYERS et al., 2000; THOMAS et al., 2012).

Os primeiros estudos comparativos de CCE em pacientes jovens e idosos foram publicados por Siegelman-Danielli e colaboradores (1988) e Friedlander e colaboradores (1998). Esses autores encontraram resultados semelhantes entre os grupos. Posteriormente, outros 24 estudos compararam a evolução de pacientes jovens e idosos com CCE e apenas cinco deles relataram pior prognóstico em adultos jovens (Quadro 1). O estudo realizado por Pytynia e colaboradores (2004), nos Estados Unidos, observou que a média de sobrevida em pacientes jovens (com 40 anos ou menos) foi menor quando comparado com pacientes idosos (com mais de 40 anos), apresentando $50,2 \pm 3,0$ meses e $58,4 \pm 3,0$ meses, respectivamente.

Conforme o Quadro 1, a idade do diagnóstico parece não ter significado no prognóstico de adultos jovens diagnosticados com CCE. Uma metodologia de análise de pareamento correspondente foi realizada por alguns desses estudos comparativos (FRIEDLANDER et al., 1998; PYTYNIA et al., 2004; POPOVTZER et al., 2004; GARAVELLO, SPREAFICO, GAINI, 2007; LEE et al., 2007; HO et al., 2008; KAMINAGAKURA et al., 2010; GOEPFERT et al., 2014), onde os pacientes de dois grupos diferentes (idosos e jovens), muitas vezes eram pareados por sexo e fase da doença. Assim, quando os pares correspondentes foram analisados, as variáveis eram controladas, destacando a idade do paciente como preditor de resultados. Apenas dois estudos (GARAVELLO, SPREAFICO, GAINI, 2007; PARK et al., 2010) usando esta análise de pareamento combinado mostrou pior prognóstico para pacientes jovens com CCE.

Quadro 1 Estudos comparativos que avaliam a idade mais jovem como preditor de prognóstico no carcinoma de células escamosas oral

AUTORES/ANO	PAÍS	AMOSTRA Jovens/ idosos	IDADE LIMITE*	DESENHO ESTUDO/ PAREAMENTO	PROGNÓSTICO
Siegelmann-Danieli et al.(1998)	EUA	30/57	45	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Fredlander et al. (1998)	EUA	36/36	40	Retrospectivo, análise pareada	Similar
Pitman et al. (2000)	EUA	122/150	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Vargas et al. (2000)	EUA	17/17	40	Retrospectivo, análise não pareada	Pior para mulheres
Hyam et al. (2003)	Austrália	15/48/60	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Veness et al. (2003)	Austrália	22/142	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Pytynia et al. (2004)	EUA	31/62	40	Retrospectivo, análise pareada	Pior
Popovtzer et al. (2004)	Israel	16/32	45	Retrospectivo, análise pareada	Similar
Liao et al. (2006)	Taiwan	76/220	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Siriwardena et al. (2007)	Sri Lanka	56/56	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Lee et al. (2007)	Taiwan	20/20	45	Retrospectivo, análise pareada	Melhor
Garavelo et al. (2007)	Itália	46/92	40	Retrospectivo, análise pareada	Pior
Warnakulasuriya, Mak e Moller (2007)	Inglaterra	483/4836	45	Retrospectivo, análise não pareada	Melhor
Ho et al. (2008)	Taiwan	28/56	45	Retrospectivo, análise pareada	Melhor
Morris et al. (2010)	EUA	10/40	20	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Kaminagakura et al. (2010)	Brasil	125/250	40	Retrospectivo, análise pareada	Similar
Park et al. (2010)	Coréia	23/62	45	Retrospectivo, análise pareada	Pior
Soudry et al. (2010)	Israel	11/74	30	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Udeabor et al. (2012)	Alemanha	38/939	40	Retrospectivo, análise não pareada	Melhor
Hilly et al. (2013)	Israel	16/62	30	Retrospectivo, análise não pareada	Pior, quando recorrência doença
Goepfert et al. (2014)	EUA	18/36	45	Retrospectivo, análise pareada	Similar
Fang et al. (2014)	China	15/161	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Sun, Fang, Guo (2015)	China	31/399	40	Retrospectivo, análise não pareada	Similar
Komolmalai et al. (2015)	Tailândia	36/838	40	Retrospectivo, análise não pareada	Melhor

* Idade limite dos pacientes do grupo jovem do estudo

Embora muitos autores reconheçam que a idade no diagnóstico dos pacientes jovens não é um fator individual que indica um pior prognóstico (FRIEDLANDER et al., 1998; PYTYNIA et al. 2004; POPOVTZER et al., 2004; LEE et al., 2007; HO et al., 2008; KAMINAGAKURA et al., 2010; GOEPFERT et al., 2014), algumas informações importantes podem ser observadas em relação aos estudos envolvendo este grupo de pacientes. Os estudos têm observado uma grande variação nas taxas de recorrência de CCE orais quando comparado grupos de pacientes jovens e idosos (IYPE et al., 2004; MALLET et al., 2009; UDEABOR et al., 2012).

Morais e colaboradores (2017) em uma revisão sistemática sobre fatores prognósticos em adultos jovens, concluiu que alguns estudos identificaram maiores taxas de recorrência e menores taxas de sobrevida em adultos jovens, enquanto outros não corroboraram com estes achados. Para estes autores, divergências encontradas nos estudos podem ser atribuídas a diferenças socioeconômicas e culturais dos grupos estudados, as quais influenciam na prevalência de fatores de risco, comportamento de pacientes e profissionais de saúde, além do acesso aos serviços de saúde.

Pytynia e colaboradores (2004) relataram uma menor taxa (19,4%) enquanto Park e colaboradores (2010) uma maior taxa (88,9%) de recorrência de CCE entre o grupo de jovens com CCE. Uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,025$) foi relatado por Park e colaboradores (2010).

Em um estudo realizado em um Hospital em São Paulo, Brasil, comparando casos de CCE em pacientes jovens e um grupo controle de idosos, verificou que a frequência de recorrência da doença foi maior nos jovens, contudo, as taxas de SLD e as taxas de SG foram semelhantes nos dois grupos. Neste mesmo estudo, em ambos os grupos, o sexo, a localização anatômica do tumor, o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas não tiveram influência sobre a taxa de SLD, porém os pacientes com tumores em estádios clínicos avançados e com presença de linfonodos metastáticos tiveram diminuição na SLD (KAMINAGAKURA et al., 2010).

Para outros autores, indivíduos mais jovens apresentam maiores taxas de recorrência local e regional da doença (FRIEDLANDER et al., 1998; PITMAN et al., 2000; VARGAS et al., 2000; HYAM et al., 2003; VENESS et al., 2003; SIRIWARDENA et al., 2006; GARAVELLO, SPREAFICO, GAINI, 2007; KAMINAGAKURA et al., 2010; PARK et al., 2010; GOEPFERT et al., 2014; FANG et al., 2014; SUN, FANG e GUO et al., 2015).

Para alguns autores a alta taxa de recorrência de CCE em adultos jovens pode ser explicada devido à falta de tratamento adequado ou ao comportamento biológico diferente dos tumores envolvendo este grupo de indivíduos (SIRIWARDENA et al., 2006; SANTOS-SILVA et al., 2009).

Siriwardena et al. (2006) observaram que a maioria dos pacientes jovens com doença recorrente foi inicialmente tratada com radioterapia e que isso poderia estar relacionado a alta taxa de recorrência da doença, onde o tratamento inadequado poderia ser explicado pela intenção de causar menos morbidade devido à idade mais precoce dos indivíduos. A agressividade do procedimento cirúrgico é difícil de comparar nos estudos, principalmente devido a influência de fatores subjetivos durante o ato cirúrgico e a maioria dos estudos não apresentar informações sobre o tamanho e status da margem cirúrgica após a ressecção do tumor. Controversamente, Fang e colaboradores (2014), comparando no seu estudo pacientes jovens e idosos tratados de forma semelhante, encontraram 60% da recorrência local em jovens e 11% entre os idosos, indicando que o tratamento aplicado não teria relação com a recorrência da doença.

Para Santos-Silva et al. (2009) devido às abordagens de tratamento semelhantes utilizadas em pacientes jovens e idosos na maioria dos estudos, é possível que os tumores em jovens apresentem um comportamento biológico diferenciado que pode estar influenciando o prognóstico nestes indivíduos (SANTOS-SILVA et al., 2009).

Siegelmann-Danieli e colaboradores (1988) observaram em seu estudo que adultos jovens com diagnóstico de CCE geralmente não apresentavam fatores de risco, como consumo de tabaco ou ingestão de bebidas alcoólicas para a doença. Além disso, indivíduos de qualquer idade, que desenvolveram a doença sem a presença desses fatores de risco apresentaram um pior prognóstico, reforçando diferentes comportamentos biológicos nos tumores.

Além da idade, recorrência e tratamento da doença, outros fatores tem sido estudados para predição de prognóstico e sobrevida em indivíduos com CCE orais (MORAIS et al., 2017; WOOLGAR, 2006), sendo os mais reportados na literatura o **sistema de estadiamento clínico TNM** (IYPE et al., 2004; PYTYNIA et al., 2004; HO et al., 2008; AHMAD et al., 2009; MALLETT et al., 2009; PARK et al., 2010; SOUNDRY et al., 2010; ALVES et al., 2011; UDEABOR et al., 2012; HILLY et al., 2013; FANG et al., 2014), a **gradação histológica de malignidade** (ARTHUR, FARR, 1997; PYTYNIA et al. 2004; HO et al., 2008; AHMAD et al., 2009; PARK et al., 2010; SOUNDRY et al., 2010; UDEABOR et al., 2012; HILLY et al., 2013; FANG et al.,

2014) e a **localização do tumor primário** (FARR et al., 1980; IYPE et al., 2004; PYTYNIA et al. 2004; HO et al., 2008; MALLETT et al., 2009; UDEABOR et al., 2012).

O estadiamento TNM é universalmente aceito como um importante parâmetro para indicação de agressividade dos tumores e uma ferramenta útil para a predição de prognóstico e planejamento terapêutico (NOGUTI et al., 2012).

O aumento do tamanho tumoral está associado a um elevado risco de recorrência local (ILDSTAD et al. 1983; SHAHA et al. 1984; SCHOLL et al., 1986; WOOLGAR et al., 1999; SUTTON et al., 2003), metástase regional (MADDOX, 1984; WOOLGAR et al., 1999) e pior sobrevida (MADDOX, 1984; PLATZ et al. 1983; CRISSMAN et al., 1984). Para Blanchard e colaboradores (2016) o prognóstico do CCE em jovens é estabelecido principalmente na extensão do tumor inicial.

Hilly e colaboradores (2013) compararam características clínicas, patológicas e prognóstico em pacientes com menos de 30 anos, com 31 a 60 anos e com 60 anos ou mais, diagnosticados com CCE em língua. Os autores observaram que o grupo jovem apresentava taxas mais significativamente elevadas de metástases regionais, quando comparado ao grupo de idosos com mais de 60 anos (75% vs. 19%) correspondentemente, aos estadiamentos III-IV (81% vs 23%) nestes grupos.

De acordo com Park e colaboradores (2010) a presença de metástases regionais tem afetado negativamente as taxas de sobrevida geral e específica da doença. Esses autores compararam adultos jovens e pacientes com CCE em fase avançada e encontraram uma maior frequência de metástases regionais e taxas mais elevadas de recorrência, associada a uma menor taxa de sobrevida específica da doença em adultos jovens.

O maior diâmetro do tumor é avaliado para indicar o tamanho tumoral através do sistema TNM (SOBIN, WITTEKIND, 2002), embora para alguns autores a espessura tumoral, avaliada através da análise histopatológica, seja um indicador mais preciso de prognóstico (BAREDES et al., 1993; SHINGHAKI et al., 1998; NATHANSON et al., 1989; PO et al., 2002; GONZALEZ-MOLES et al., 2002; O-CHAROENRAT et al., 2003).

Para Po e colaboradores (2002) a espessura tumoral é o mais preciso preditor de metástase linfonodal subclínica, recorrência local e sobrevida nos casos de CCE. Alguns estudos têm indicado que a espessura do tumor é o único critério com valor preditivo independente observado em análises multivariadas (BAREDES et al., 1993; SHINGHAKI et al., 1998; NATHANSON et al., 1989; PO et al., 2002;

GONZALEZ-MOLES et al., 2002; O-CHAROENRAT et al., 2003), particularmente quando os tumores estão localizados em um único sítio intra oral ou estadiados clinicamente nas categorias T1 e T2 (diâmetro inferior a 40 mm) do sistema TNM. Apesar disso, a espessura crítica é variável e altamente dependente da localização do tumor. Metástases em tumores localizados no assoalho bucal foi associada a uma espessura tumoral de apenas 1,5 mm (MOHIT-TABATABAI et al., 1986) comparado com 6 mm para tumores localizados na mucosa jugal (URIST et al., 1987). Nos tumores da língua a espessura crítica é menor para os tumores localizados no ventre lingual quando comparados aqueles de borda lateral da língua, possivelmente devido a diferenças na profundidade, calibre e número de vasos linfáticos nestes dois locais (WOOLGAR, SCOTT, 1995). Tumores mais espessos, com 4mm, apresentaram um aumento crescente do risco de metástase quando comparados aqueles mais finos (AMBROSCH et al., 1995). Woolgar e colaboradores (1999) avaliaram a espessura de CCE orais diagnosticados em vários locais da cavidade oral e orofaringe e observaram que a espessura média dos tumores cujos pacientes foram a óbito era o dobro da espessura tumoral daqueles que sobreviveram à doença.

Fang e colaboradores (2014) encontraram uma correlação significativa entre gradação histológica de malignidade e sobrevida específica pela doença. Segundo Broders (1941), quem primeiro propôs um método para a gradação do CCE e quem fundamentou a atual classificação da OMS, o grau de malignidade de um câncer pode ser determinado pelas características histopatológicas celulares do tumor, ou seja, pelo seu grau de anaplasia. Aqueles tumores que expressavam marcada anaplasia possuem, também, maior tendência de gerar metástase e por outro lado, raramente, são observadas recorrência e metástase nos casos de tumores com anaplasia leve. No entanto, a El Naggar et al (2017) afirma que a gradação histopatológica se correlaciona pobremente com o prognóstico do paciente, sendo que seu valor aumenta somente quando as margens invasivas profundas do tumor são avaliadas.

A localização do tumor primário também tem sido investigada com fator preditivo de prognóstico e sobrevida. Uma diminuição gradual no tempo de sobrevida de cinco anos tem sido observada em pacientes diagnosticados com CCE orais localizados em região de língua, região retromolar e orofaringe (ARTHUR, FARR, 1972; FARR et al., 1980; IYPE et al., 2001).

A associação entre a localização do tumor e a sobrevida é explicada pela relação entre a localização do tumor e a presença de metástase regional. O estudo de Woolgar e

Scott (1995) observou metástases regionais em 59 a 64% dos casos de CCE localizados em língua, área retromolar e orofaringe em comparação com 22% dos tumores de mucosa jugal e menos de 7% dos tumores de gengiva e região alveolar. Segundo estes autores, respectivamente, 38% a 41% dos pacientes com CCE em região retromolar, orofaríngea e borda lateral de língua foram a óbito em comparação com apenas 10-17% dos pacientes com tumores localizados em assoalho bucal e mucosa jugal.

Estudos comparando a sobrevida global de 3 a 5 anos sem a doença, em jovens e idosos portadores de CCE, encontraram uma sobrevida, respectivamente, 63% e 55% para tumores localizados em língua (IYPE et al., 2001) e de 72% e 61% para tumores em mucosa jugal (IYPE et al.; 2004) nestes dois grupos, indicando um pior prognóstico para os tumores localizados em língua.

Além do **sistema de estadiamento clínico, presença de metástases regional e a distância, gradação histológica de malignidade, localização do tumor primário e fatores de risco**, outros fatores clínicos e histopatológicos tem sido investigados em relação ao prognóstico do CCE como a **presença de um segundo tumor primário** (IYPE et al., 2004; MALLETT et al., 2009; UDEABOR et al., 2012), **comorbidades** (PYTYNIA et al., 2004; MALLETT et al., 2009); **subtipo histológico do CCE** (WOOLGAR, 2006), **situação das margens cirúrgicas após ressecção do tumor** (MALLETT et al., 2009); envolvimento da **extensão extracapsular** (SOUNDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013), **profundidade da invasão** (SOUNDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013), **invasão óssea** (WOOLGAR, 2006), **invasão perineural e vascular** (WOOLGAR, 2006; SOUNDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013; HILLY et al., 2013;) e **situação dos linfonodos cervicais** (WOOLGAR, 2006).

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil e a influência de fatores relacionados a sobrevida de indivíduos diagnosticados com carcinoma de células escamosas no período de 2010 a 2016.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as variáveis sócio-demográficas, clínicas, histológicas, de estilo de vida, estadiamento e tratamento dos indivíduos com carcinoma de células escamosas;
- Descrever o tempo mediano de seguimento dos indivíduos diagnosticados com carcinoma de células escamosas e o número total de óbitos ao final do período de estudo;
- Analisar o status de sobrevida dos indivíduos com carcinoma de células escamosas;
- Estimar a sobrevida global de indivíduos com carcinoma de células escamosas;
- Comparar a sobrevida global de adultos jovens e idosos portadores de carcinoma de células escamosas;
- Analisar os fatores preditivos associados a sobrevida de indivíduos com carcinoma de células escamosas.

Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, desenvolvido a partir de uma coorte retrospectiva de base hospitalar com portadores de CCE.

4.2 Área de estudo

O estudo foi realizado no município de Feira de Santana, segunda maior cidade do Estado da Bahia/Brasil, considerada um dos mais importantes entroncamentos rodoviários do Norte e Nordeste do Brasil, com população estimada de 622.639 mil habitantes (BRASIL, 2016).

Os dados foram coletados na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) o qual presta atenção oncológica a mais de 72 municípios pertencentes à macrorregião centro-leste, ofertando desde o ano de 2009 serviços de quimioterapia, radioterapia, consulta oncológica e radioterápica, onco-hematologia e cirurgias oncológicas. Desde sua inauguração a unidade já matriculou mais de 11.700 pacientes com câncer e atende mensalmente cerca de 1.500 pacientes nas áreas de oncologia clínica, radioterapia e diversas áreas cirúrgicas.

4.3 População do estudo

A população deste estudo foi composta por adultos jovens e idosos, com diagnóstico histopatológico de CCE, atendidos na UNACON no período de 2010 a 2016.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos com o diagnóstico histopatológico de CCE de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (EL NAGGAR et al, 2017), classificados nas categorias C00 a C06, da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição (CID-03), (C00

lábio, C01 base da língua, C02 outras partes não específicas da língua, C03 gengiva, C04 assoalho da boca, C05 palato, C06 outras partes não específicas da boca e C-09 amígdala) (OMS, 2005). Foram excluídos do estudo indivíduos que apresentem qualquer outro tipo de câncer, lesões ou desordens potencialmente malignas, doença metastática para a cavidade oral ou tumores de questionável potencial maligno.

4.5 Fontes e instrumento de coleta de dados

Os dados foram obtidos através da revisão de prontuários clínicos dos indivíduos incluídos na pesquisa. O instrumento utilizado será um formulário específico (APÊNDICE A), pré-testado em um estudo piloto.

4.6 Variáveis do estudo

4.6.1 Desfecho: óbito

O tempo de sobrevivência, em meses, foi definido como o período entre entrada do indivíduo no estudo (data do diagnóstico) até a ocorrência do evento de interesse— falha ou da última consulta - censura. O evento de interesse foi o óbito atribuído apenas ao CCE, segundo a declaração de óbito. No final do estudo, os indivíduos que não tiveram o registro do evento, porque estavam vivos, porque não foram acompanhadas até o final ou porque morreram por outras causas, contribuíram com o seu tempo de acompanhamento na composição do grupo de risco, tendo esses indivíduos recebido o registro do evento como censura (perda por tempo de observação incompleto) na observação.

4.6.2 Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram sócio-demográficas (idade e sexo), hábitos de vida (consumo de tabaco e bebidas alcoólicas e tempo de exposição), dados da lesão (clínicos, histológicos e de estadiamento), do tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou associação de modalidades), tempo de sobrevivência (meses) e status de sobrevivência (remissão completa, remissão parcial, doença estável, doença em progressão, fora de possibilidade terapêutica ou óbito) dos indivíduos estudados.

4.7 Definição e categorização das variáveis do estudo

4.7.1 Variáveis principais

D E P E N D E N T E	VARIÁVEL	DEFINIÇÃO
	DESFECHO	Óbito
I N D E P E N D E N T E	VARIÁVEIS PRINCIPAIS	Sociodemográficas Hábitos de vida Dados da lesão Tratamento Status de sobrevivida

4.7.2 Covariáveis principais

SÓCIO DEMOGRÁFICAS			
VARIÁVEIS	ESCALA	CATEGORIZAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Idade	Categórica	≤ 45 anos – adulto jovem ≥ 45 anos - idoso	Idade do indivíduo na data do diagnóstico através do exame histopatológico.
Sexo	Categórica dicotômica	- Masculino - feminino.	

HÁBITOS DE VIDA			
VARIÁVEIS	ESCALA	CATEGORIZAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Consumo de tabaco	Categórica nominal	-Sim -Não	
Tempo de exposição ao tabaco	Categórica nominal	≥ 25 anos Entre 15 e 25 anos ≤ 15 anos	≥ 25 anos
Consumo de bebida alcoólica	Categórica nominal	- Sim; - Não	
Tempo de consumo de bebida alcoólica	Categórica nominal	≥ 25 anos Entre 15 e 25 anos ≤ 15 anos	

DADOS DA LESÃO			
VARIÁVEIS	ESCALA	CATEGORIZAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Localização primária do tumor	Categórica nominal	- Lábio; - Língua; -Gengiva; - Assoalho da boca; - Palato; - Outras partes (amígdala e outras).	De acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição (CID-03), incluindo C00 lábio, C01 base da língua, C02 outras partes não específicas da língua, C03 gengiva, C04 assoalho da boca, C05 palato, C06 outras partes não específicas da boca e C-09 amígdala.
Classificação histológica do tumor	Categórica nominal	- Bem diferenciados -Moderadamente diferenciados - Pouco diferenciados	Classificação histopatológica recomendada pela Organização Mundial de Saúde (2005).
Estadiamento do tumor	Categórica nominal	- Estadiamento precoce (Estádios I e II) - Estadiamento avançado (Estádios III e IV)	Avaliação da extensão da neoplasia maligna e é dado através Classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer – UICC: Estádio 0, estágio I, estágio II, estágio III, estágio IVA, estágio IVB e estágio IVC.

TRATAMENTO E STATUS DE SOBREVIDA			
VARIÁVEIS	ESCALA	CATEGORIZAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Tipo de tratamento	Categórica nominal	- Cirurgia; - Radioterapia; - Quimioterapia; -Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia; -Cirurgia e Quimioterapia; -Quimioterapia e Radioterapia	
Estado da doença (Status de sobrevida)	Categórica nominal	- Sem evidencia da doença/remissão completa; - Remissão parcial; - Doença estável; - Doença em progressão; - Fora de possibilidade terapêutica; - Óbito.	Está relacionada à evolução da doença

4.8 Análise de dados

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva de todas as covariáveis, onde as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas como porcentagens.

Foi realizada uma análise bivariada entre as variáveis categóricas utilizando teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo foi utilizado as curvas de Kaplan-Meier, sem e com estratificação. As possíveis variáveis preditoras foram testadas através do log-rank test, dada a proporcionalidade dos riscos, as variáveis que foram estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$, foram mantidas para o modelo final de regressão.

Com o objetivo de estimar os efeitos de cada covariável na sobrevida dos indivíduos, foi ajustado o modelo de riscos proporcionais de Cox para cada uma delas e a partir da significância dos riscos relativos a cada tempo (definidos pela exponencial dos parâmetros), definindo quais as variáveis que entraram no modelo multivariável.

As variáveis que permaneceram no modelo final foram as que se mostraram estatística e epidemiologicamente significantes, depois de controladas pelas demais no modelo de Cox multivariável. O pressuposto da proporcionalidade necessária ao modelo de Cox foi testado com o método gráfico e com o teste da covariável dependente no tempo.

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 (SPSS Inc., ChiCad. Estados Unidos) e Stata 14.0 para Windows (Statsoft Inc.; <http://www.statsoft.com>).

4.9 Aspectos éticos

O presente projeto de pesquisa foi cadastrado na Plataforma Brasil e submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana (CEP/UEFS), de acordo com o número do parecer 2.390.803 e CAAE: 76778417.4.0000.0053 (ANEXO A), atendendo as normas da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013, no Diário Oficial da União e a Resolução 510/2016, de 07 de abril de 2016.

Considerando que foram utilizadas informações contidas em prontuários clínicos, a utilização de tais dados seguiram, além das normas destas Resoluções, as recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (CONEP, 2011) para o uso de dados de prontuários para fins de pesquisa. Dessa forma, no que se refere ao uso e acesso aos prontuários, os pesquisadores obedeceram às disposições éticas e legais brasileiras apresentadas a seguir:

- Constituição Federal Brasileira (1988) – art.5º, incisos X e XIV;

- Novo Código Civil – artigos 20 e 21;
- Código Penal – artigos 153 e 154;
- Código de Processo Civil – artigos 347, 363, 406;
- Código de Defesa do Consumidor – artigos 43 e 44;
- Código de Ética Médica – CFM. Artigos. 11, 70, 102, 103, 105, 106, 108;
- Medida Provisória – 2.200 – 2, de 24 agosto de 2001;
- Normas da Instituição quanto ao acesso prontuário;
- Parecer CFM nº 08/2005;
- Parecer CFM nº 06/2010;
- Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular Gl. 2 – Gl 1.12;
- Resoluções da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000), em particular a RN nº 21;
- Resoluções do CFM. – nº. 1605/2000 – 1638/2002 – 1639/2002 – 1642/2002.

Resultados

ARTIGO 1

ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL EM ADULTOS JOVENS DIAGNOSTICADOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL EM UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

Marília de Matos Amorim, Maria Carolina Silva Leite, Carlos Alberto Lima da Silva, Jean Nunes dos Santos, Valéria Souza Freitas

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar o perfil e a sobrevida global de pacientes jovens diagnosticados com carcinoma de células escamosas oral entre 2010 a 2016 em uma unidade de alta complexidade em Oncologia em uma cidade do Nordeste do Brasil. Foram analisados retrospectivamente todos os casos de carcinomas de células escamosas orais atendidos nesta unidade em pacientes com idade igual ou inferior a 45 anos, no período de 2010 a 2016. Variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida, de dados da lesão, do tratamento, de tempo de sobrevida e de status de sobrevida foram obtidos através da revisão de prontuários clínicos. Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis e teste exato de Fisher entre as variáveis categóricas. Para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo, foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier, além do teste log rank para avaliar significância estatística, considerando $p < 0,05$. Um total de 35 pacientes foram registrados com diagnóstico confirmado de carcinoma de células escamosas orais. A maioria era do sexo masculino, com relação masculino:feminino de 7,8:1, fumantes (73,3%) e etilistas (62,1%) crônicos. Os tumores estavam localizados predominantemente em língua (51,1%). A maior parte deles foi diagnosticado tardiamente, Estadio III e IV (93,8%) e classificados como bem diferenciados (41,4%). O principal tratamento de escolha foi a cirurgia associada à radioterapia e à quimioterapia (33,3%). O tempo mediano de sobrevida foi de 31 meses e 22,8% dos pacientes estudados foram a óbito. As variáveis que apresentaram significância estatística através do teste log rank foram a localização primária do tumor e o tipo de tratamento realizado.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas. Análise de sobrevida. Prognóstico.

ANALYSIS OF GLOBAL SURVIVAL IN YOUNG ADULTS DIAGNOSED WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN A NORTHEASTERN BRAZIL POPULATION

ABSTRACT

The objective of this study was to analyze the profile and global survival of young patients diagnosed with oral squamous cell carcinoma between 2010 and 2016 in a high complexity Oncology unit in a Northeastern Brazil city. We retrospectively analyzed all cases of oral squamous cell carcinoma treated in this unit in patients aged 45 years or less from 2010 to 2016. A descriptive analysis of all variables and Fisher's exact test among the categorical variables were performed. The Kaplan-Meier estimator was used to estimate survival probabilities at each time. In addition, the log rank test was used to evaluate statistical significance, considering $p < 0.05$. A total of 35 patients were recorded with confirmed diagnosis of oral squamous cell carcinoma. The majority were male, with male:female ratio of 7.8:1, chronic smokers (73.3%) and alcoholics (62.1%). Tumors were predominantly localized in the tongue (51.1%). Most of them were diagnosed late, Stages III and IV (93.8%), and classified as well differentiated (41.4%). Main treatment of choice was surgery associated with radiotherapy and chemotherapy (33.3%). The median survival time was 31 months, and 22.8% of the patients studied died. Socio-demographic, life habits, lesion data, treatment, survival time and survival status variables were obtained by reviewing clinical records. The variables that presented statistical significance through the log rank test were tumor primary location and type of treatment performed.

Keywords : Squamous cell carcinoma. Survival analysis. Prognosis.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) oral é mais comum em indivíduos entre a quinta e a sexta década da vida, geralmente expostos aos principais fatores de risco, como consumo de tabaco e bebidas alcoólicas (WARNAKULASURIYA, 2009; SCULLY, BAGAN, 2009). Segundo alguns autores, a taxa de incidência em adultos jovens pode variar entre 0,4% a 3,6% de todos os casos, podendo atingir 6,7% a depender da idade de corte dos estudos (SON, KAPP, 1985; CUSUMAN, PERSKY, 1988). Além disso, outros estudos têm reportado uma incidência variando de 0,07 a 4,3 novos casos por 100.00 habitantes por ano a depender da localização anatômica e corte de idade (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001).

A etiologia e os fatores de risco associados ao CCE em jovens ainda permanece pouco esclarecida (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001; LLEWELLYN et al., 2004), visto que muitos destes indivíduos não foram expostos aos principais fatores de risco para a doença (KURIAKOSE et al., 1992). Além disso, alguns autores sugerem que estes fatores de risco talvez não sejam tão relevantes, uma vez que tempo de exposição é pequeno para o processo transformação maligna das lesões (BYERS, 1975; JONES, LAMPE, CHEUNG, 1989; HIROTA et al., 2006), indicando, desta forma, que a doença neste grupo etário possa apresentar um perfil distinto.

Não existe um consenso na literatura acerca do curso clínico, prognóstico e sobrevida destes pacientes. Embora muitos estudos relatem semelhanças quanto aos aspectos clínicos do CCE em jovens e idosos, existem controvérsias sobre a etiologia, o comportamento biológico, o prognóstico e a sobrevida destes pacientes (KURIAKOSE et al., 1992; LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001; SASAKI et al., 2005; MORAIS et al., 2017). Além disso, diferenças em relação ao critério de definição de idade de um paciente jovem e diferentes metodologias de análise de dados nos estudos geram dificuldades para uma melhor compreensão desses fatores e a doença neste grupo etário (MORRIS, GANLY et al., 2010; VERED et al., 2010; SOUDRY et al., 2010; KOMOLMALAI et al., 2015; GOEPFERT, KEZIRIAN, WANG., 2014).

Neste sentido, o objetivo deste estudo é analisar o perfil e a sobrevida global de pacientes jovens diagnosticados com CCE entre 2010 a 2016 em uma Unidade de Alta Complexidade em Oncologia em uma cidade do Nordeste do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente todos os casos de CCE em pacientes com idade menor ou igual a 45 anos, atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), em Feira de Santana, Bahia, no período entre 2010 a 2016.

Foram incluídos no estudo os pacientes com o diagnóstico histopatológico de CCE de acordo com a classificação da Organização da Organização Mundial de Saúde (EL-NAGGAR et al., 2017). Os sítios anatômicos foram classificados nas categorias C00 a C09, da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição (CID-03), (C00 lábio, C01 base da língua, C02 outras partes não específicas da língua, C03 gengiva, C04 assoalho da boca, C05 palato, C06 outras partes não específicas da boca, C07 glândula parótida, C08 outras glândulas salivares maiores e C09 amígdala) (OMS, 2005).

Foram excluídos pacientes que apresentaram qualquer outro tipo de câncer, lesões ou desordens potencialmente malignas, doença metastática para a cavidade oral ou tumores de questionável potencial maligno.

O tempo de sobrevida, em meses, foi definido como o período entre entrada do indivíduo no estudo (data do diagnóstico) até a ocorrência do evento de interesse (óbito – falha ou da última consulta – censura.

As variáveis sócio-demográficas (idade e sexo), hábitos de vida (consumo de tabaco e bebidas alcoólicas e tempo de exposição), dados da lesão (clínicos, histológicos e de estadiamento), do tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou associação de modalidades) e tempo de sobrevida (meses) foram obtidas dos prontuários clínicos.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva de todas as covariáveis. Posteriormente, uma análise bivariada entre as variáveis categóricas utilizando o teste exato de Fisher. Para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier, sem e com estratificação, além do teste log rank para avaliar significância estatística, considerando $p < 0,05$.

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., ChiCad. Estados Unidos) e Stata 14.0 para Windows (Statsoft Inc.; <http://www.statsoft.com>).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) sob Parecer nº 2.399.237, CAAE 76778417.4.0000.0053.

RESULTADOS

No período de 2010 a 2016 foram atendidos na UNACON 35 casos em pacientes jovens, com idade menor ou igual a 45 anos.

A idade dos pacientes variou de 17 a 45 anos (média \pm desvio padrão de $39,9 \pm 6$ anos) e o tempo de acompanhamento dos pacientes variou de 0 a 61 meses (média \pm desvio padrão de $15,29 \pm 15,6$ meses).

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (88,6%), com uma relação masculino:feminino de 7,8:1 (Tabela 1).

Os dados da Tabela 1 demonstram que grande parte dos pacientes fazia uso de tabaco e bebidas alcoólicas (73,3% e 62,1%, respectivamente). Além disso, o uso foi em sua maioria por tempo igual ou maior a 25 anos, com 66,7% e 77,8%, respectivamente.

Em relação às variáveis clínicas, observa-se na Tabela 1 que a maior parte dos tumores foram diagnosticados em língua (51,5%). Quanto a gradação histológica, doze tumores foram classificados como bem diferenciados (41,4%), dez moderadamente diferenciados (34,5%) e sete pouco diferenciados (24,1%). A classificação histológica não foi registrada em 06 casos.

A maioria dos pacientes foi diagnosticado em estádios avançados (93,8%) da doença (Tabela 1), sendo que em 03 casos não foram registrados o estadiamento. O envolvimento regional dos linfonodos foi presente em 25 pacientes (71,4%), sendo que entre estes 19 (76%) tiveram envolvimento nodal avançado. Metástases a distância não foram observadas no estudo.

Os pacientes foram tratados principalmente com cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia (33,3%) e quimioterapia e radioterapia (30,3%). O tratamento aplicado não foi registrado em 02 casos (Tabela 1).

Tabela 1 Distribuição de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

Variáveis	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
-----------	-------------------------	-------------------------

Sexo		
Masculino	31	88,6
Feminino	4	11,4
Tabaco		
Sim	22	73,3
Não	8	26,7
Bebidas alcoólicas		
Sim	18	62,1
Não	11	37,9
Localização primária		
Lábio	3	8,6
Língua	18	51,5
Gengiva	1	2,9
Assoalho	4	11,4
Palato	3	8,6
Outras partes	6	17,1
Diferenciação do tumor		
Bem diferenciado	12	41,4
Moderadamente diferenciado	10	34,5
Pouco diferenciado	7	24,1
Estadiamento		
I e II	2	6,2
III e IV	30	93,8
Tratamento		
Cirurgia	4	12,1
Quimioterapia	2	6,1
Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia	11	33,3
Cirurgia e Quimioterapia	1	3
Quimioterapia e Radioterapia	10	30,3
Recusa de tratamento	5	15,2

A relação das variáveis preditoras com o óbito é apresentada na Tabela 2, onde nenhuma variável apresentou significância estatística, considerando $p < 0,05$.

Tabela 2. Distribuição do óbito segundo sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

Variáveis	Óbito		P valor
	Sim	Não	
Sexo			
Masculino	7	24	1,0*
Feminino	1	3	
Tabaco			
Sim	5	17	0,41*
Não	3	5	

Bebidas alcoólicas			
Sim	4	14	0,43*
Não	4	7	
Localização primária			
Lábio	0	3	0,17*
Língua	6	12	
Gengiva	1	0	
Assoalho	0	4	
Palato	1	2	
Outras partes não específicas da boca	0	6	
Diferenciação do tumor			
Bem diferenciado	3	9	1,0*
Moderadamente diferenciado	2	8	
Estadiamento			
I e II	0	2	1,0*
III e IV	8	22	
Tratamento			
Cirurgia	0	4	0,80*
Quimioterapia	0	2	
Terapia combinada	7	15	
Recusa de tratamento	1	3	

*Teste exato de Fisher

Os pacientes diagnosticados em estágios menos avançados (Estádios I e II) foram tratados exclusivamente com tratamento cirúrgico, enquanto os pacientes diagnosticados tardiamente (Estádios III e IV) tiveram, em sua maioria, a terapia combinada como escolha terapêutica, esta associação foi estatisticamente significativa ($p= 0,00$) (Tabela 3).

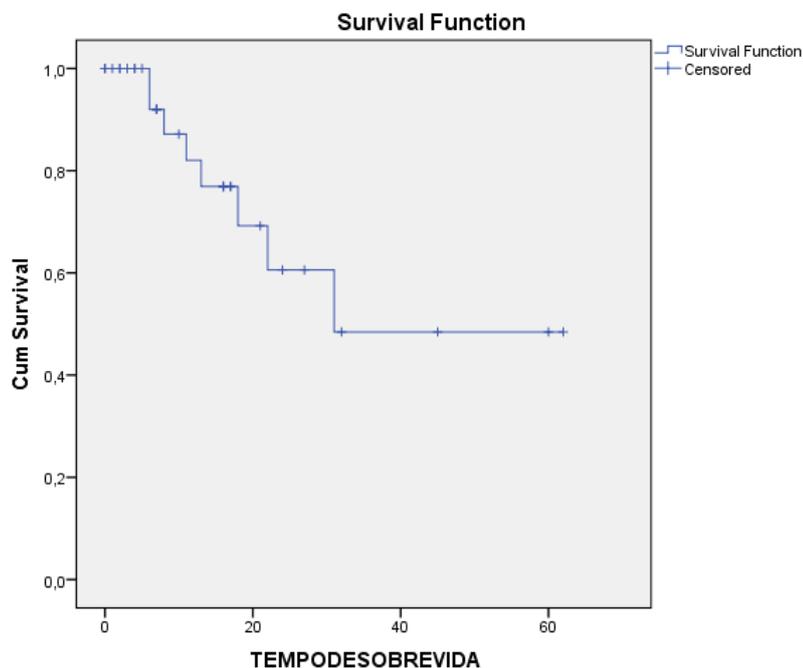
Tabela 3 Tipo de tratamento realizado em diferentes estádios dos tumores em adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas oral. UNACON, Feira de Santana, 2010 a 2016.

Estadiamento	Tratamento				p valor
	Cirurgia	Quimioterapia	Terapia combinada	Recusa de tratamento	
I e II	2	0	0	0	0,004*
III e IV	0	2	22	5	
Total	2	2	22	5	

*teste exato de Fisher

Com relação ao tempo de sobrevida, a mediana sobrevida foi de 31 meses e dos 35 pacientes, 8 foram a óbito (Figura 1).

Figura 1 Curva de sobrevivida de adultos jovens portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (Curva de Kaplan Meier)



Curva de Kaplan Meier*

As variáveis que apresentaram significância estatística com relação ao tempo de sobrevivida, através do teste log rank, foram a localização primária do tumor e o tipo de tratamento realizado.

DISCUSSÃO

No Brasil são observadas altas taxas de incidência de CCE, o país ocupa o segundo lugar na incidência da doença nos países da Américas (WARNAKULASURIYA, 2009), além disso, a neoplasia é considerada o décimo segundo tipo mais freqüente na população brasileira (BRASIL, 2018).

A maior incidência ocorre em indivíduos de meia idade a idosos, com a prevalência baixa na população jovem, ocorrendo em cerca de 6% dos casos em indivíduos com idade inferior a 45 anos (WARNAKULASURIYA, 2009). No presente estudo, foi observado uma prevalência (12,4%) dos casos de CCE em indivíduos jovens. Altas prevalências também foram encontradas nos estudos de Park et al (2010) e Liao et al. (2006). A incidência de CCE em indivíduos jovens é variável a depender da idade de corte dos estudos (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001).

Entretanto, alguns autores têm reportado um aumento da incidência de casos da doença neste grupo etário (SCHANTZ, YU, 2002; MACKENZIE et al., 2000). Uma revisão sistemática realizada por Hussein et al (2017), mostrou uma tendência de aumento de número nos casos de CCE em pacientes jovens em todo o mundo, revelando uma heterogeneidade significativa em todos os estudos ($p < 0,0001$).

De uma forma geral, observou-se semelhanças entre as características sócio-demográficas e clínicas apresentadas pelos indivíduos investigados do nosso estudo e aquelas descritas por outros autores. A maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino, estando estes achados de acordo com os estudos de Iype et al. (2004). Entretanto, Patel e colaboradores (2011) observaram um aumento da taxa de incidência em adultos jovens principalmente entre mulheres brancas. As lesões estavam predominantemente localizadas em língua (51,5%) e foram diagnosticadas em estágios mais avançados da doença (93,8%), estando estes achados de acordo com outros estudos (LOSI-GUEMBAROVSKI et al., 2009; SANTOS et al., 2009).

O CCE é uma doença multifatorial, envolvendo fatores ambientais, genéticos e relacionados ao estilo de vida, destacando-se como principais fatores de risco o uso do tabaco nas suas variadas formas, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, exposição à radiação ultravioleta (considerando-se o câncer de lábio), radiação ionizante e vírus oncogênicos (SCULLY, BAGAN, 2009).

Para alguns autores, o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas talvez não seja tão relevante no caso de CCE em adultos jovens (VENTURI et al., 2004), uma vez que o tempo de exposição a esses fatores é muito curto para produzir transformações malignas nesse grupo (HIROTA et al., 2006).

No presente estudo, a maioria dos pacientes consumia tabaco e bebidas alcoólicas por um tempo igual ou maior a 25 anos. Alguns estudos encontraram o predomínio de indivíduos fumantes e etilistas crônicos em adultos jovens (LIPKIN et al., 1985; MACKENZIE et al., 2000; IYPE et al 2004). Outros autores observaram uma menor frequência de exposição a estes fatores de risco em indivíduos jovens (CUSUMANO et al., 1988; IYPE et al., 2001, KAMINAGAKURA et al., 2010).

Independentemente da ausência ou presença de tais fatores é relevante considerar a história familiar do paciente, uma vez que, apesar da presença de fatores de risco exógenos, nos jovens estes coexistem por menos tempo, o que leva à suspeita de fatores outros de origem genética, viral, hábitos alimentares, condições

socioeconômicas ou maior suscetibilidade aos carcinógenos externos (VENTURI et al., 2004). O presente estudo, porém, não avaliou o histórico familiar.

Para Zheng e colaboradores (2001) os fatores relacionados a etiopatogênese do CCE em adultos jovens são diferentes daqueles relacionados a doença em adultos de meia idade e idosos, podendo ser considerada uma entidade diferente, envolvendo alterações genéticas específicas. Para Chang et al. (2013), a maioria dos jovens com a neoplasia não apresenta histórico familiar de câncer. Para outros autores, a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em adultos jovens pode ser uma possível explicação para a etiologia da doença, principalmente devido a mudanças no comportamento sexual que vem acontecendo ao longo dos últimos anos (KAMINAGAKURA et al., 2010).

Quanto a localização, a maior parte dos casos do nosso estudo foram diagnosticados em língua, estando estes dados de acordo com outros estudos, que reportam que a maioria dos CCE em adultos jovens apresentaram esta localização anatômica, assim como em idosos (LINGEN et al., 2000, IYPE et al., 2001; LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001; GARAVELLO, SPREAFICO, GAINI, 2007).

O grau de diferenciação do tumor mais frequente foi o bem diferenciado, semelhante a outros estudos (IYPE et al., 2004; KAMINAGAKURA et al., 2010). Segundo Morais et al (2017), a maioria dos estudos não identificam diferenças estatisticamente significativas na gradação histológica entre adultos jovens e idosos, além disso, o grau histológico parece correlacionar-se pobremente com o prognóstico do paciente (EL-NAGGAR et al., 2017).

No presente estudo, a maioria dos tumores foi diagnosticada em estágio avançado da doença (estágios III e IV). Estes resultados corroboram com os achados de Pytynia et al. (2004) e Ho et al (2008) que também compararam CCE em jovens e idosos, verificou que em ambos os grupos a maioria dos participantes possuíam estadiamento avançado (III ou IV).

Por outro lado, o estudo de Soundry e colaboradores (2010), que comparou pacientes jovens com CCE de língua (menos de 30 anos) com idosos (mais de 30 anos), observou-se que nos jovens os estágios III e IV foram mais frequentes, diferente dos idosos, que apresentavam maior frequência de estadiamento I e II.

Hilly e colaboradores (2013) compararam as características clínicas, patológicas e prognóstico de CCE de língua em pacientes com menos de 30 anos, com 31 a 60 anos e com 60 anos ou mais. O grupo jovem apresentava taxas mais elevadas de metástases

regionais, quando comparado aos idosos com mais de 60 anos (75% vs. 19%), correspondentemente, o estadiamento avançado III-IV (81% vs 23%) também foi verificado mais frequentemente nos jovens quando comparado aos idosos.

Em uma revisão sistemática da literatura realizada por Morais et al. (2017) observou-se que a proporção de pacientes jovens com diagnóstico em estádios III e IV foi alta, semelhante a estudos realizados em pacientes idosos.

A maioria dos pacientes do nosso estudo foi tratada por terapia combinada, com cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia (31,3%) e quimioterapia e radioterapia (28,1%). Estudos que avaliaram CCE em pacientes jovens mostraram que em grande parte, a ressecção cirúrgica do tumor é o tratamento de eleição, isolado ou combinado a radioterapia e/ou quimioterapia, semelhante aos resultados dos estudos em pacientes idosos (IAMAROON et al., 2004; HO et al., 2008; HILLY et al., 2013; MORAIS et al., 2017). O estudo de Kaminagakura e colaboradores (2010) também observou que no grupo jovem a cirurgia foi o tratamento de eleição em 71, 2% dos casos estudados.

Apesar de alguns estudos indicarem que o CCE é mais agressivo em adultos jovens quando comparado aos idosos, apresentando uma maior frequência de metástases linfonodais, maior taxa de recidiva, menor sobrevida e pior prognóstico, ainda não existe na literatura um consenso acerca do prognóstico nos diferentes grupos (IAMAROON et al., 2004; WARNAKULASURIYA, JOHNSON, VAN DER WAAL 2007; CHANG et al., 2013).

No nosso estudo, o tempo mediano de sobrevida dos pacientes foi de 31 meses e 22,8% dos pacientes foram a óbito. Estudos com adultos jovens têm mostrado que o diagnóstico realizado tardiamente dificulta o prognóstico e o tempo de sobrevida dos pacientes (IYPE et al., 2004; PYTYNIA et al., 2004; IAMAROON et al., 2004; HO et al., 2008; AHMAD et al., 2009; SOUDRY et al., 2010; HILLY et al., 2013). Para Morris e Ganly (2010) o desfecho ruim encontrado em adultos jovens com câncer oral pode estar relacionado não apenas ao atraso no diagnóstico, mas também por estes indivíduos apresentarem fatores de risco diferentes daqueles encontrados em idosos.

Alguns fatores podem influenciar no tempo de sobrevida nos casos de CCE. Alguns autores reportam como fatores preditivos de prognóstico e sobrevida a idade, recorrência, tratamento da doença, o sistema de estadiamento clínico TNM, a gradação histológica de malignidade e a localização primária do tumor (IYPE et al., 2004; PYTYNIA et al., 2004; WOOLGAR, 2006; HO et al., 2008; AHMAD et al., 2009; MALLET et al., 2009; PARK et al., 2010; SOUNDRY et al., 2010; ALVES et al., 2011;

UDEABOR et al., 2012; HILLY et al., 2013; FANG et al., 2014; MORAIS et al., 2017). No presente estudo, as variáveis que apresentaram significância estatística através do teste log rank foram a **localização primária do tumor** e o **tipo de tratamento realizado**.

Com relação a localização primária do tumor, sua influência com o tempo de sobrevida tem sido relacionada com a presença de metástase regional, onde uma diminuição gradual no tempo de sobrevida tem sido observada em pacientes diagnosticados com CCE localizados em região de língua, região retromolar e orofaringe (ARTHUR, FARR, 1972; WOOLGAR, SCOTT, 1995; IYPE et al., 2001).

Segundo alguns estudos, adultos jovens possuem altas taxas de recorrência da doença, tais taxas podem ser explicadas devido à falta de tratamento adequado ou ao comportamento biológico diferente dos tumores envolvendo este grupo de indivíduos (SIRIWARDENA et al., 2006; SANTOS-SILVA et al., 2009). Para Santos-Silva et al. (2009) devido às abordagens de tratamento semelhantes utilizadas em pacientes jovens e idosos, é possível que os tumores em jovens apresentem um comportamento biológico diferenciado que pode estar influenciando o prognóstico nestes indivíduos.

Os resultados do nosso estudo devem ser observados levando em consideração suas limitações, já que contou com um número pequeno de indivíduos no estudo e formado por apenas adultos jovens. Além do curto período de acompanhamento dos pacientes devido ao pouco tempo de implantação da UNACON. Dessa maneira, é recomendável a realização de novos estudos, com amostras maiores, envolvendo um maior tempo de acompanhamento dos casos, para um melhor esclarecimento dos fatores preditivos relacionados a sobrevida em adultos jovens com CCE.

CONCLUSÕES

No período de 2010 a 2016 na UNACON foram atendidos 35 casos de CCE em adultos jovens, com idade igual ou inferior a 45 anos, sendo a maioria dos pacientes tabagistas e etilistas crônicos. Os tumores estavam localizados predominantemente em língua, diagnosticados em estágios avançados, classificados principalmente como bem diferenciados e tratados por cirurgia associada a radioterapia e quimioterapia. O tempo de sobrevida dos pacientes foi de 31 meses e 22,8% destes foram a óbito.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, H. et al. Oral cavity squamous cell carcinomas in young patients in a selected Malaysian centre. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**. v. 5, p. 39, 2009.
- ALVES, P. M. et al. Significance of galectins-1, -3, -4 and -7 in the progression of squamous cell carcinoma of the tongue. **Pathology, Research and Practice** .v 207, p. 236-40, 2011.
- ARTHUR, K., FARR, H. W. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. **The American Journal of Surgery**, v. 124, p. 489–492, 1972.
- BRASIL. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>> Acesso em: Fevereiro de 2018. 2018.
- BYERS, R. M. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than 30 years of age. **The American Journal of Surgery**. v. 130, p. 475-8, 1975.
- CHANG, T. S. et al. Impact of young age on the prognosis for oral cancer: A population-based study in Taiwan. **PLoS ONE**, v. 8., n.9, p.e75855, 2013.
- CUSUMANO, R.J. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in young adults. **Head and Neck Surgery**, v. 10, n.4, p. 229-234, 1988.
- EL-NAGGAR, A. K. et al. **WHO classification of tumours of the head and neck**, 4th ed. Lyon: IARC Press, p. 261–73. 2017
- FANG, Q. et al. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. **Oncology letters**, v. 7, n. 6, p. 2099-2102, 2014.
- GARAVELLO, W.; SPREAFICO, R.; GAINI, R. M. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. **Oral oncology**, v. 43, n. 9, p. 894-897, 2007.
- GOEPFERT, R. P.; KEZIRIAN, E. J.; WANG, S. J. Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young Women: A Matched Comparison—Do Outcomes Justify Treatment Intensity?. **International Scholarly Research Notices: Otolaryngology**. v. 2014, 2014.
- HILLY, O. et al. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Comparison with patients older than 60 years. **Oral Oncology**. v. 49, p. 987, 2013.
- HIROTA, S. K.; MIGLIARI, D. A.; SUGAYA, N. N. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem—Relato de caso e revisão da literatura. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 3, p. 251-4, 2006.

HO, H. C. et al: Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: A matched-pair analysis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. v. 265, p. S57, 2008.

HUSSEIN, A. A. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**. v. 82, p. 115-127, 2017.

IAMAROON, A. et al. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 33, n. 1, p. 84-88, 2004.

IYPE, E. M. et al. Oral cancer among patients under the age of 35 years. **Journal of postgraduate medicine**, v. 47, n. 3, p. 171, 2001.

IYPE, E. M. et al. Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 42, p. 185—189, 2004.

JONES, J.B.; LAMPE, H.B.; CHEUNG, H.W. Carcinoma of the tongue in young patients. **The Journal of Otolaryngology**. v. 18, p. 105±8, 1989.

KAMINAGAKURA, E. et al. Case control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head & neck**. v. 32, n. 11, p. 1460-6, 2010.

KOMOLMALAI, N. et al., Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. **Journal of Oral Science**. v. 57, n. 4, p. 327-334, 2015

KURIAKOSE, M. et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. **European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology**, v. 28, n. 2, p. 113-120, 1992.

LIAO, C. T. et al. Higher distant failure in young age tongue cancer patients. **Oral oncology**, v. 42, n. 7, p. 718-725, 2006.

LINGEN, M. W. et al. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5–9. **Head and Neck**, v. 22, n. 4, p. 328-335, 2000.

LIPKIN, A. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx in young adults. **Laryngoscope**, v. 95, n.7, p. 790-793, 1985.

LLEWELLYN, C. D. et al. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. **Oral Oncology**, v. 40, p. 304–313, 2004.

- LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. **Oral oncology**, v. 37, n. 5, p. 401-418, 2001.
- LOSI-GUEMBAROVSKI, R. et al. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 393-2000, 2009.
- MACKENZIE, J. et al. Increasing incidence of oral cancer amongst young persons: what is the aetiology? **Oral Oncology**, v. 36, n. 4, p. 397-399, 2000.
- MALLET, Y. et al. Head and neck cancer in young people: A series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. **Acta Otolaryngologica**. v. 129, p. 1503, 2009.
- MORAIS, E F et al. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma in young patients: a systematic review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2017, in press
- MORRIS, L. G. T.; GANLY, I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. **Oral Oncology**, v. 46, n. 4, p. 292-6, 2010.
- Organização Mundial da Saúde. **Classificação Internacional de Doenças para Oncologia** – Terceira Edição. São Paulo; 2005.
- PARK, J. O. et al. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A stage-matched comparative analysis. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**. v. 3, p. 161, 2010.
- PATEL, S. C. et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 11, p. 1488-1494, 2011.
- PYTYNIA, K B. et al: Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. v. 130, p. 869, 2004.
- SANTOS, L. C. O. et al. Câncer bucal: amostra populacional do Estado de Alagoas em hospital de referência. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, p. 524-529, 2009.
- SASAKI, T. et al. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients < 40 years of age. **Journal of oral Pathology & Medicine**, v. 34, n. 3, p. 129-133, 2005.

- SCHANTZ, S. P, YU, G. P. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997 with a special analysis for tongue cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. **128**, p. 268–27, 2002.
- SCULLY, C., BAGAN, J.V. Oral squamous cell carcinoma: Overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. **Oral Diseases**, v. 15, p. 388-399, 2009.
- SIRIWARDENA, B. S. M. S. et al. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. **Oral oncology**, v. 42, n. 8, p. 831-836, 2006.
- SON, Y. H.; KAPP, D. S. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. **Cancer**. v. 55, p. 441-444, 1985
- SOUDRY, E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: Clinicopathologic features and outcome. **Clinical Otolaryngology**. v. 35, p. 307, 2010.
- UDEABOR, S. E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: A 20-year analysis. **Head Neck Oncology**. v. 4, p. 28, 2012.
- VENTURI, B. M. et al. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura, **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v.70, n.5, p.679-86, 2004.
- VERED, M. et al. Tumor-host histopathologic variables, stromal myofibroblasts and risk score, are significantly associated with recurrent disease in tongue cancer. **Cancer science**, v. 101, n. 1, p. 274-280, 2010.
- WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 309-316, 2009.
- WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N.W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of Oral Pathology & Medicine**. v. 36, n. 10, p. 575-580, 2007.
- WOOLGAR, J. A.; SCOTT, J.. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. **Head and neck**, v. 17, n. 6, p. 463-472, 1995.
- WOOLGAR, J.A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v. 42, n. 3, p. 229-239, 2006.

ZHENG, Y. et al. Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 8, p. 1195-1199, 2001.

Artigo 2

ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS À SOBREVIDA DE INDIVÍDUOS JOVENS E IDOSOS DIAGNOSTICADOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL EM UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

Marília de Matos Amorim, Carlos Alberto Lima da Silva, Jean Nunes dos Santos, Valéria Souza Freitas

RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar o perfil e a sobrevida global de indivíduos adultos jovens e idosos diagnosticados com carcinoma de células escamosas orais. Foram analisados retrospectivamente todos os casos registrados na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), em Feira de Santana, Bahia, no período entre 2010 e 2016. Variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida, de dados da lesão, do tratamento, de tempo de sobrevida e de status de sobrevida foram obtidos através da revisão de prontuários clínicos. Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis e uma análise bivariada entre as variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado e teste exato de Fisher. Posteriormente, para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo, foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier. As variáveis preditoras foram testadas através do teste de log-rank e aquelas com significância estatística, considerando $p > 0,05$, foram mantidas para o modelo final de regressão de Cox. Foram registrados no período 282 casos de carcinoma de células escamosas orais, sendo apenas 12,4% em jovens. O perfil foi semelhante entre os dois grupos, com a maioria dos casos da doença ocorrendo em indivíduos do sexo masculino, tabagistas e etilistas crônicos. As lesões predominantemente localizadas em língua foram diagnosticadas em estágio avançado da doença, resultando em 35,7% de óbitos. O tempo mediano de sobrevida foi de 30 meses em idosos e 31 meses em jovens. A terapia cirúrgica associada a radioterapia e quimioterapia foi a mais recomendada para o grupo jovem e a radioterapia associada a quimioterapia, para o grupo idoso. Na análise multivariada, apenas o estadiamento (HR = 9,8, IC 95% = 2,33 – 41,4, $p = 0,002$) e o tipo de tratamento (HR = 0,36, IC 95% = 0,21 – 0,63, $p = 0,000$; HR = 2,9, IC 95% = 1,31 – 6,58, $p = 0,009$), foram preditores para a sobrevida.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas, Análise de sobrevida, Adulto jovem

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED TO THE SURVIVAL OF YOUNG AND ELDERLY INDIVIDUALS DIAGNOSED WITH ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN A POPULATION IN THE NORTHEAST OF BRAZIL

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the profile and overall survival of young and elderly adult individuals diagnosed with oral squamous cell carcinoma. We retrospectively analyzed all the cases registered between 2010 and 2016 in the High Complexity Oncology Unit (UNACON), in Feira de Santana, Bahia, Brazil. Socio-demographic, life habits, lesion data, treatment, survival time and survival status variables were obtained by reviewing clinical records. A descriptive analysis of all variables and a bivariate analysis between the categorical variables through the Chi-Square test and Fisher's exact test were performed. Later, the Kaplan-Meier estimator was used to estimate survival probabilities at each time point. The predictor variables were tested using the log-rank test. Those with statistical significance, considering $p > 0.05$, were maintained in the final Cox regression model. In the period, 282 cases of oral squamous cell carcinoma were recorded, of which only 12.4% were in young people. The profile was similar in the two groups, with the majority of cases occurring in male subjects, chronic smokers and alcoholics. Lesions predominantly localized in the tongue were diagnosed at an advanced stage of the disease, resulting in 35.7% of deaths. The median survival time was 30 months in the elderly, and 31 months in the young. Surgical therapy associated with radiotherapy and chemotherapy was the most recommended for the young group and radiotherapy associated with chemotherapy for the old group. In the multivariate analysis, the only predictors for survival were the staging (HR = 9.8, 95% CI = 2.33 – 41.4, $p = 0.002$) and the type of treatment (HR = 0.36, 95% CI = 0.21– 0.63, $p = 0.000$, HR = 2.9, 95% CI = 1.31 – 6.58, $p = 0.009$).

Key words: Squamous cell carcinoma, Survival analysis, Young Adults.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas oral (CCE) é uma neoplasia maligna de etiologia multifatorial, relacionada a fatores ambientais e genéticos, com destaque ao consumo de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas (MÜLLER et al., 2008; PETTI, 2009; SCULLY, BAGANN, 2009, WARNAKULASURIYA, 2009).

A doença ocorre principalmente em idosos, sendo rara em adultos jovens, com uma prevalência variando de 4 a 6% em relação a todos os cânceres orais (SCULLY, BAGAN, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009; PATEL et al. 2011).

Os resultados dos estudos são controversos quanto ao curso clínico, prognóstico e sobrevida relacionada ao CCE em adultos jovens. Além da escassez de dados prospectivos que comparem este grupo de indivíduos com idosos. Alguns estudos afirmaram que os pacientes jovens apresentam melhores resultados no curso clínico do CCE quando comparados aos idosos (LEE et al., 2007; WARNAKULASURIYA, MAK e MOLLER, 2007; HO et al., 2008; UDEABOR et al., 2012; KOMOLMALAI et al., 2015). Outros evidenciaram um pior prognóstico e menor sobrevida em jovens (PYTYNIA et al., 2004; GARAVELO et al. 2007; PARK et al., 2010), enquanto outros autores mostraram um prognóstico semelhante entre os dois grupos (FANG et al. 2014; SUN, FANG, GUO, 2015; SOUDRY et al., 2010; KAMINAGAKURA et al., 2010, MORRIS et al., 2010).

Portanto, não há um consenso na literatura sobre prognóstico e sobrevida em relação ao CCE nos diferentes grupos etários. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é comparar o perfil e a sobrevida global de adultos jovens e idosos diagnosticados com este tumor de modo a melhor compreender o comportamento deste tumor.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, desenvolvido a partir de uma coorte retrospectiva, de base hospitalar, onde foram analisados retrospectivamente todos os casos de CCE registrados na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), em Feira de Santana, Bahia, no período entre 2010 e 2016.

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos com o diagnóstico histopatológico de CCE de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (EL-NAGGAR et al., 2017). Os tumores foram classificados nas categorias C00 a C09, da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, terceira edição (CID-03), (C00 lábio, C01 base da língua, C02 outras partes não específicas da língua, C03 gengiva, C04 assoalho da boca, C05 palato, C06 outras partes não específicas da boca, C07 glândula parótida, C08 outras glândulas salivares maiores e C09 amígdala) (OMS, 2005). Foram excluídos indivíduos que apresentaram qualquer outro tipo de câncer, lesões ou desordens potencialmente malignas, doença metastática para a cavidade oral ou tumores de questionável potencial maligno.

O tempo de sobrevida, em meses, foi definido como o período entre entrada do indivíduo no estudo (data do diagnóstico) até a ocorrência do evento de interesse (óbito – falha ou da última consulta - censura).

As variáveis sócio-demográficas (idade e sexo), hábitos de vida (consumo de tabaco e bebidas alcoólicas e tempo de exposição), dados da lesão (clínicos, histológicos e de estadiamento), do tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou associação de modalidades), tempo de sobrevida (meses) e status de sobrevida (remissão completa, remissão parcial, doença estável, doença em progressão, fora de possibilidade terapêutica ou óbito) foram obtidas dos prontuários clínicos.

Para análise de dados foi realizada inicialmente uma análise descritiva de todas as covariáveis, posteriormente foi realizada a análise bivariada entre as variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado e teste exato de Fisher. Para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier, sem e com estratificação.

As variáveis preditoras foram testadas através do log-rank test, dada a proporcionalidade dos riscos. As variáveis que foram estatisticamente significantes, considerando $p < 0,05$ e a literatura, foram mantidas para o modelo final de regressão.

Com o objetivo de estimar os efeitos de cada covariável na sobrevida dos indivíduos, foi ajustado o modelo de Cox para cada uma delas.

Todas as análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., ChiCad. Estados Unidos) e Stata 14.0 para Windows (Statsoft Inc.; <http://www.statsoft.com>).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) sob Parecer nº 2.399.237, CAAE 76778417.4.0000.0053.

RESULTADOS

Os dados da Tabela 1 demonstram que no período entre 2010 e 2016 foram diagnosticados no UNACON 282 casos de CCE. Deste total, 87,6% ocorreram em indivíduos idosos e 12,4% em jovens.

A média \pm desvio padrão de idade foi de $59,9 \pm 13,1$, sendo $39,9 \pm 6$ anos no grupo de jovens e $62,7 \pm 11,2$ no grupo de idosos.

Nos idosos, 78,1% dos casos da doença ocorreram em indivíduos do sexo masculino, com relação masculino:feminino de 3,6:1. Nos jovens, a maioria dos casos também ocorreu no sexo masculino (88,6%), com uma relação masculino:feminino de 7,8:1 (Tabela 1).

De acordo com os dados das Tabelas 1 e 2, o consumo de tabaco foi reportado por 91,8% dos idosos e 73,3% dos jovens. A ingestão de bebidas alcoólicas por 88,1% dos idosos e 62,1% dos jovens. Estes resultados apresentaram significância estatística entre os grupos ($p=0,008$ e $p=0,00$, respectivamente) (Tabela 2). O tempo de exposição ao tabaco e bebidas alcólicas, maior ou igual a 25 anos, foi respectivamente, 66,7% e 77,8% no grupo de jovens, e 85,1% 82,7% no grupo de idosos.

Tabela 1 Distribuição dos indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

	Adulto Jovem		Idoso	
	N= 35		N= 247	
Sexo	n	%	N	%
Masculino	31	88,6	193	78,1
Feminino	4	11,4	54	21,9
Tabaco				
Sim	22	73,3	202	91,8
Não	8	26,7	18	8,2
Bebidas alcoólicas				
Sim	18	62,1	192	88,1
Não	11	37,9	26	11,9
Localização primária				
Lábio	3	8,6	26	10,5
Língua	18	51,5	89	36,1

Gengiva	1	2,9	6	2,4
Assoalho	4	11,4	36	14,6
Palato	3	8,6	25	10,1
Outras partes	6	17,1	65	26,3
Diferenciação do tumor				
Bem diferenciado	12	41,4	69	34,5
Moderadamente diferenciado	10	34,5	102	51,0
Pouco diferenciado	7	24,1	29	14,5
Estadiamento				
I e II	2	6,2	38	16,6
III e IV	30	93,8	182	83,4
Tratamento				
Cirurgia	4	12,1	37	15,0
Radioterapia	0	0,0	16	6,5
Quimioterapia	2	6,1	28	11,3
Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia	11	33,3	40	16,2
Cirurgia e Quimioterapia	1	3,0	0	0,00
Quimioterapia e Radioterapia	10	30,3	86	34,8
Recusa de tratamento	5	15,2	40	16,2

Segundo as características clínicas e histopatológicas, grande parte dos tumores teve como localização primária a língua, tanto em idosos quanto em jovens (36,1% e 51,5%, respectivamente). Os tumores foram classificados principalmente como moderadamente diferenciados nos idosos (51%) e bem diferenciados nos jovens (41,4%). Quanto ao estadiamento do tumor, nos dois grupos, a maioria dos indivíduos foi diagnosticada em estágios avançados da doença (Estádios III e IV), 83,4% em idosos e 93,8% em jovens. Quanto ao tratamento de eleição, 34,8% dos idosos foram tratados com quimioterapia e radioterapia e 33,3% dos jovens foram tratados por terapia combinada de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Além disso, 16,2% dos idosos e 15,2% dos jovens recusaram o tratamento. Estes resultados não apresentaram significância estatística entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 Distribuição dos indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, segundo os grupos de idade, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

	Adulto Jovem N= 35	Idoso N= 247	P valor
Sexo			

Masculino	31 (88,6%)	193(78,1%)	0,18*
Feminino	4 (11,4%)	54 (21,9%)	
Tabaco			
Sim	22 (73,3)	202 (91,8%)	0,008**
Não	8 (26,7%)	18(8,2%)	
Bebidas alcoólicas			
Sim	18 (62,1%)	192 (88,1%)	0,0**
Não	11(37,9%)	26 (11,9%)	
Localização primária			
Lábio	3 (8,6%)	26 (10,5)	
Língua	18 (51,5%)	89 (36,1%)	
Gengiva	1 (2,9%)	6 (2,4%)	
Assoalho	4 (11,4%)	36 (14,6%)	
Palato	3 (8,6%)	25 (10,1%)	0,64*
Outras partes	6 (17,1)	65(26,3%)	
Diferenciação do tumor			
Bem diferenciado	12 (41,4%)	69 (34,5 %)	
Moderadamente diferenciado	10 (34,5%)	102(51,0%)	0,19**
Pouco diferenciado	7 (24,1%)	29 (14,5%)	
Estadiamento			
I e II	2 (6,2%)	38 (16,6%)	0,18*
III e IV	30 (93,8%)	182 (83,4%)	
Tratamento			
Cirurgia	4 (12,1%)	37 (15%)	
Radioterapia	0 (0%)	16 (6,5%)	
Quimioterapia	2 (6,1%)	28 (11,3%)	0,66*
Cirurgia, Quimioterapia e Radioterapia	11(33,3%)	40 (16,2%)	
Cirurgia e Quimioterapia	1 (3,0%)	0 (0%)	
Quimioterapia e Radioterapia	10 (30,3%)	86 (34,8%)	
Recusa de tratamento	5 (15,2%)	40(16,2%)	

*Teste exato de Fisher/ **Teste χ^2

A Tabela 3 mostra a análise bivariada para os fatores de risco para o óbito, apresentando dados sobre o sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre aqueles que evoluíram ao óbito. No grupo de idosos as variáveis que apresentaram significância estatística foram consumo de bebidas alcoólicas ($p= 0,03$), localização primária ($p= 0,001$), estadiamento ($p= 0,0$) e tratamento ($p= 0,0$). No grupo de jovens, nenhuma variável apresentou significância estatística.

Tabela 3 Distribuição do óbito segundo sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre adultos jovens e idosos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

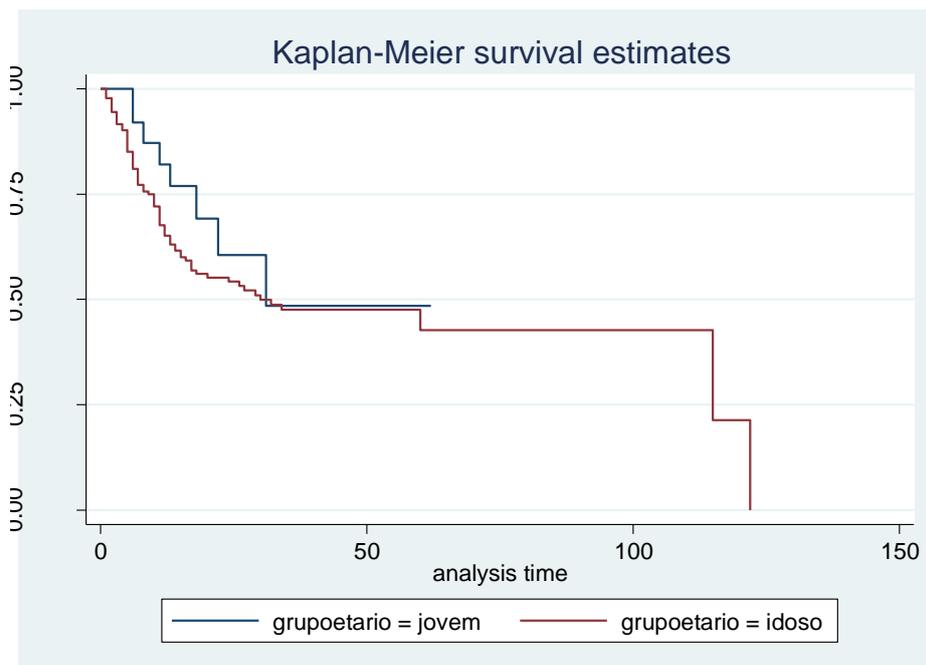
Variável	Óbito					
	Sim	Adulto Jovem Não	P valor	Sim	Idoso Não	P valor
Sexo						
Masculino	7	24		74	117	0,18**
Feminino	1	3	1,0*	15	37	
Tabaco						
Sim	5	17		79	119	0,07*
Não	3	5	0,41*	3	15	
Bebidas alcoólicas						
Sim	4	14		77	111	0,03**
Não	4	7	0,43*	5	21	
Localização primária						
Lábio	0	3		1	25	
Língua	6	12		39	49	
Gengiva	1	0	0,17*	0	6	0,001*
Assoalho	0	4		16	19	
Palato	1	2		11	13	
Outras partes	0	6		22	42	
Diferenciação do tumor						
Bem diferenciado	3	9		21	46	
Moderadamente diferenciado	2	8	1,0*	41	60	0,47**
Pouco diferenciado	1	6		11	18	
Estadiamento						
I e II	0	2		2	35	0,0*
III e IV	8	22	1,0*	83	106	
Tratamento						
Cirurgia	0	4		2	35	0,0*
Radioterapia	0	0	0,80*	11	4	
Quimioterapia	0	2		17	10	
Terapia combinada	7	15		49	76	
Recusa de tratamento	1	3		10	29	

*Teste exato de Fisher/ **Teste χ^2

Considerando os dois grupos, ao final do estudo, 35,7% dos indivíduos foram a óbito e segundo o status de sobrevivência 10,1% dos indivíduos estavam sem evidências da doença, 9,4% com remissão parcial da doença, 11,6% com a doença estável, 31% com a doença em progressão e 2,2% fora de possibilidades terapêuticas. Além disso, 11,3% dos óbitos estavam relacionados aos pacientes que recusaram o tratamento.

O tempo mediano de sobrevida no grupo de idosos foi de 30 meses e dos jovens de 31 meses, não havendo significância estatística entre os grupos ($p = 0,18$) (Figura 1).

Figura 1. Curva de sobrevida dos indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, segundo os grupos de idade, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016 (Curva de Kaplan Meier).



A relação da sobrevida com as variáveis preditoras é mostrada na Tabela 4. As variáveis que apresentaram significância estatística no grupo idoso foram **localização primária** ($p = 0,03$), **estadiamento** ($p = 0,00$) e **tratamento** ($p = 0,00$). No grupo jovem foram localização primária ($p = 0,003$) e **tratamento** ($p = 0,00$).

Tabela 4 Sobrevida global segundo sexo, hábitos de vida, características clínicas, histopatológicas e tratamento entre adultos jovens e idosos portadores de carcinoma de células escamosas oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

Variável	Jovem		Idoso	
	%	P valor	%	P valor
Sexo				
Masculino	88,6		78,1	
Feminino	11,4	0,97	21,9	0,25
Tabaco				
Sim	73,3		91,8	

Não	26,7	0,53	8,2	0,08
Bebidas alcóolicas				
Sim	62,1		88,1	
Não	37,9	0,74	11,9	0,13
Localização primária				
Lábio	8,6		10,5	
Língua	51,5		36,1	
Gengiva	2,9		2,4	
Assoalho	11,4	0,003	14,6	
Palato	8,6		10,1	0,03
Outras partes	17,1		26,3	
Diferenciação do tumor				
Bem diferenciado	41,4		34,5	
Moderadamente diferenciado	34,5	0,71	51,0	0,39
Pouco diferenciado	24,1		14,5	
Estadiamento				
I e II	6,2		16,6	
III e IV	93,8	0,41	83,4	0,00
Tratamento				
Cirurgia	12,1		15,0	
Radioterapia	0		6,5	
Quimioterapia	6,1	0,00	11,3	0,00
Terapia combinada	66,7		51,0	
Recusa de tratamento	15,2		16,2	

*teste log rank

Na análise multivariada, pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, foi revelado que apenas o **estadiamento** (HR = 9,8, IC 95% = 2,33 – 41,4 e p = 0,002) e o **tipo de tratamento** (HR = 0,36, IC 95% = 0,21 – 0,63 e p = 0,000 ; HR = 2,9, IC 95% = 1,31 – 6,58, p = 0,009) foram preditores estatisticamente significativos para redução da sobrevida global em ambos os grupos. Na análise univariada e multivariada, a idade não foi associada a sobrevida.

Tabela 5 – Modelo de regressão de Cox para análise de sobrevida em indivíduos portadores de carcinoma de células escamosas na cavidade oral, UNACON, Feira de Santana, BA, 2010 a 2016.

	HR(IC 95%)	P Valor
Idade (Grupo jovem vs Grupo idoso)	1,51 (0,65 – 3,5)	0,43
Localização (Língua ou assoalho vs outras)	0,73 (0,45 - 1,17)	0,19
Diferenciação do tumor		
Bem diferenciado	Referência	

Moderadamente diferenciado	1,4 (0,83 - 2,38)	0,20
Pouco diferenciado	0,66 (0,31 – 1,38)	0,27
Estadiamento (I e II vs III e IV)	9,8 (2,33 – 41,4)	0,002
Tratamento		
Terapia isolada	Referência	
Terapia combinada	0,36 (0,21 – 0,63)	0,000
Recusa de tratamento	2,9 (1,31 – 6,58)	0,009

DISCUSSÃO

O Brasil é considerado um país com alta incidência de câncer oral. A estimativa de incidência para o biênio de 2018-2019 foi de 10,86 a cada 100 mil homens e 3,28 a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2018).

Os dados do nosso estudo são consistentes com a literatura, que reporta que a maior incidência dos casos de CCE ocorre em indivíduos de meia idade e idosos, geralmente expostos aos principais fatores de risco a doença, sendo menos frequente em jovens (SCULLY, BAGAN, 2009; WARNAKULASURIYA, 2009).

No presente estudo, apenas 12,4% dos casos de CCE ocorreram em indivíduos jovens, com idade igual ou inferior a 45 anos, resultados discordantes aos achados de Park et al. (2010) e Liao et al. (2006), que utilizaram a mesma idade de corte e encontram uma prevalência da doença em respectivamente, 27,1% e 25,8% em pacientes jovens. Outros autores compararam as taxas de sobrevida em uma amostra de 15 adultos jovens e 161 idosos, tendo como idade de corte 40 anos, e observaram que apenas 8,5% dos casos ocorreram em pacientes jovens (FANG et al., 2014).

As diferenças encontradas nos estudos em relação a prevalência de CCE em adultos jovens podem estar relacionadas a diferentes critérios de inclusão, além do tempo de acompanhamento e os diferentes limites de idade de corte utilizados nos estudos (LLEWELLYN, JOHNSON, WARNAKULASURIYA, 2001). No entanto, de acordo com alguns autores existe uma tendência ao aumento do número de casos de CCE nesta população (HUSSEIN et al., 2017).

No nosso estudo, em ambos os grupos, a doença foi mais freqüente no sexo masculino, resultados semelhantes aos encontrados por Sun, Fang e Guo (2015) e Komolmalai et al. (2015). As diferenças relacionadas ao sexo são atribuídas a maior

exposição do sexo masculino aos fatores de risco, mas este predomínio tem diminuído ao longo das décadas devido a mudanças de estilo de vida no sexo feminino, com maior exposição a agentes carcinógenos do tabaco e álcool (WARNAKULASURIYA, 2009). Para Ribeiro et al. (2009) e Halboulb et al. (2012), a predominância do sexo masculino encontrada nos indivíduos idosos não é observada em adultos jovens, havendo um aumento do número de casos em mulheres jovens afetadas pela doença neste grupo etário.

No que diz respeito aos hábitos de vida, nos dois grupos a maioria dos indivíduos eram tabagistas e etilistas crônicos, apresentando significância estatística entre os grupos ($p= 0,008$, para tabagismo e $p = 0,00$ para etilismo). Estes resultados corroboram com os achados de Ho et al. (2008), que apesar de não revelar significância estatística no seu estudo, mostrou uma maior predominância tabagistas e etilistas entre os grupos.

O consumo de tabaco e bebidas alcoólicas são considerados os principais fatores de risco para o CCE. O risco para o desenvolvimento da doença é aumentado a depender do tipo, frequência e duração do hábito (SCULLY, 2005; PETTI, 2009). Apesar de alguns autores afirmarem que estes fatores talvez não sejam tão relevantes para o desenvolvimento da doença em pacientes jovens, uma vez que o tempo de exposição pode ser pequeno para o processo de transformação maligna das lesões, outros autores revelam que a exposição a estes fatores de risco pode começar na adolescência, tornando o tempo propício para o desenvolvimento do CCE (BYERS, 1975; JONES, LAMPE, CHEUNG, 1989; VENTURI, PAMPLONA, CARDOSO, 2004; HIROTA et al., 2006). No presente estudo, tanto indivíduos jovens como idosos apresentaram, em sua maioria, um tempo de exposição prolongado ao tabaco e bebidas alcoólicas maior ou igual a 25 anos.

Com relação aos achados clínicos grande parte dos tumores teve como localização primária a língua, tanto em jovens quanto em idosos, estes resultados estão de acordo com os achados de Kaminagakura et al (2010), Sun, Fang, Guo (2015) e Blanchard et al. (2016). Sobre os dados histopatológicos, os resultados do nosso estudo mostram que a maioria dos tumores foram classificados como moderadamente diferenciados nos idosos e bem diferenciados nos jovens. Resultados diferentes foram encontrados nos estudos de Fang et al. (2014) e Soundry et al (2010), onde em ambos os grupos os tumores foram classificados como bem diferenciados. No entanto, para a maioria dos

autores não há diferenças significativas na classificação histológica do CCE entre idosos e adultos jovens (IAMARROM et al., 2004; AHMAD et al., 2009; FANG et al., 2014).

Quanto ao estadiamento do tumor, os dois grupos apresentaram maiores frequências em estádios avançados (Estádio III e IV). Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de estudos de Pytynia et al. (2004) e Ho et al. (2008) que também compararam estadiamentos em pacientes idosos e jovens e observaram que em ambos os grupos a maioria dos casos foram diagnosticados nos estádios III ou IV. Também corroborando com estes achados, Morais et al. (2017), através de uma revisão sistemática observou que a proporção de pacientes jovens com diagnóstico em estádios III e IV foi alta, semelhante aos estudos com grupos de pacientes idosos. Para alguns autores, o motivo do diagnóstico tardio pode ser provavelmente a falta de consciência dos pacientes, que geralmente buscam tratamento apenas quando o tumor é aparente e apresenta sintomatologia dolorosa (AHMAD et al., 2009).

Os resultados do nosso estudo em relação ao tipo de tratamento, mostram que no grupo de idosos o tratamento de eleição foi principalmente a quimioterapia e radioterapia e no grupo jovem foi predominantemente o cirúrgico associado a radioterapia e quimioterapia. Estes achados refletem a alta proporção de indivíduos diagnosticados tardiamente com CCE, corroborando com os achados de outros autores (IAMAROON et al. 2004; HO et al. 2008; MORAIS et al., 2017). Além disso, merece destaque o percentual de pacientes no nosso estudo que recusaram o tratamento oncológico (15,2% em jovens e 16,2% em idosos).

Em relação a associação entre óbito e as variáveis preditoras, observa-se que no grupo jovem nenhuma variável apresentou significância estatística, provavelmente pelo pequeno número de indivíduos estudados. A associação significativa no grupo idoso com a variável relacionada ao consumo de bebidas alcoólicas revela esta variável como um fator de risco para o óbito. A localização, que também foi significativa neste grupo, por sua vez, é dita como um fator prognóstico, uma vez que tumores apresentam comportamentos diferentes dependendo da sua localização topográfica, onde CCEs localizados em língua e assoalho apresentam um comportamento mais agressivo e conseqüentemente maior risco de óbito e pior prognóstico (COSTA et al., 2002).

O estadiamento e o tipo de tratamento realizado também foram considerados fatores de risco para o óbito no grupo idoso no presente estudo. Para alguns autores, pacientes diagnosticados tardiamente tem sua sobrevida diminuída, além da necessidade

de tratamentos mais agressivos (SILVERMAN-JR, 2001; MIYACHI et al. 2002; ALONE, NARENDRAN, 2003; MORAIS, 2003; SOARES DE LIMA et al., 2005).

A alta taxa de letalidade revelada no nosso estudo (35,7%) está de acordo com outro estudo realizado no estado da Bahia. Santos et al. (2015) descreveu o perfil clínico e epidemiológico de indivíduos com câncer oral atendidos em hospitais de referência do Estado da Bahia através do Sistema de Informação de Registros Hospitalares, revelando que 680 indivíduos foram a óbito até o final do estudo, representando 20,55% dos casos registrados. Udeabor et al. (2012) revelaram, em um estudo realizado da Alemanha, que 34,2% dos pacientes estudados foram a óbito.

Quanto à sobrevida global, observa-se nos nossos achados que não houve significância estatística entre os grupos etários ($p = 0,18$). Igualmente a este resultado, muitos estudos mostram que a idade parece não ter significado no prognóstico dos indivíduos com CCE. No estudo de Fang et al. (2014) a idade não revelou influência na sobrevida dos indivíduos. Adicionalmente, Sun, Fang e Guo (2015), verificaram a não associação da idade com a sobrevida livre da doença e a sobrevida global ($p = 0,296$ e $p = 0,667$, respectivamente).

As variáveis que apresentaram significância estatística através do teste log rank no nosso estudo estão de acordo com a literatura. A localização primária do tumor é revelada como um fator prognóstico e relacionada a sobrevida nos achados de outros autores (PYTYNIA et al., 2004; HO et al., 2008; MALLET et al., 2009; UDEABOR et al., 2012). Segundo Woolgar et al. (1995) esta associação está relacionada a presença de metástase regional, evidenciando que algumas localizações como língua e assoalho bucal são mais propícias a estas metástases e menor sobrevida. Entretanto, no nosso estudo, a localização primária do tumor não teve significância após a análise multivariada.

Na análise multivariada apenas o estadiamento do tumor e o tipo de tratamento realizado apresentaram significância estatística. Em um estudo realizado por Soundry et al. (2010) revelou, através da regressão de Cox, o estadiamento como preditor para redução da sobrevida. Sendo o tamanho do tumor preditor para a sobrevida livre da doença e o tamanho do tumor com envolvimento dos linfonodos para a sobrevida global.

O estadiamento é aceito como um importante parâmetro para indicação de agressividade tumoral, previsão do prognóstico e indicação de conduta terapêutica. Segundo alguns autores, o aumento tumoral pode estar associado ao risco de recorrência

da doença, metástases regionais e conseqüentemente menor sobrevida (CRISSMAN et al., 1984; WOOLGAR et al., 1999; SUTTON et al., 2003).

Apesar de muitos estudos mostrarem que a idade talvez não seja um fator individual de prognóstico, alguns estudos têm observado uma maior taxa de recorrência em pacientes jovens, quando comparados a idosos. Esta alta taxa de recorrência pode ser explicada devido à falta de tratamento adequado ou ao comportamento biológico diferente dos tumores em indivíduos jovens (SIRIWARDENA et al., 2006; PARK et al., 2010; GOEPFERT et al., 2014; FANG et al., 2014; SUN et al., 2015).

O tipo de tratamento realizado, que também apresentou significância estatística na análise multivariada no presente estudo, foi considerado um fator prognóstico para a sobrevida no estudo de Blanchard et al. (2016). Estes autores revelaram que a ausência de cirurgia teve influência na sobrevida global (HR: 13,5 [2,0, 90,5], $p = 0,007$).

Embora o nosso estudo possa contribuir para um melhor entendimento do perfil e fatores relacionados a sobrevida em adultos jovens e idosos diagnosticados com CCE, os resultados aqui apresentados devem ser observados levando em consideração suas limitações que são típicas do método retrospectivo. Assim, recomenda-se a realização de novos estudos longitudinais.

CONCLUSÃO

No período de no período de 2010 a 2016 foram registrados do UNACON, 282 casos de CCE, sendo apenas 12,4% diagnosticados em adultos jovens. O perfil destes indivíduos foi semelhante aos idosos estudados, onde a maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino, tabagistas e etilistas crônicos. As lesões predominantemente localizadas em língua foram diagnosticadas em estágio avançado da doença, resultando em 35,7% de óbitos. O tempo mediano de sobrevida foi de 30 meses em idosos e 31 meses em jovens. A terapia cirúrgica associada a radioterapia e quimioterapia foi a mais recomendada, para o grupo jovem e a radioterapia associada a quimioterapia, para o grupo idoso. Na análise multivariada apenas o estadiamento do tumor e o tipo de tratamento realizado apresentaram significância estatística, evidenciando, estas variáveis como fatores prognósticos a doença, além de sugerir que talvez a idade não seja um fator influenciador na sobrevida de indivíduos diagnosticados com CCE.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, H. et al. Oral cavity squamous cell carcinomas in young patients in a selected Malaysian centre. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**. v. 5, p. 39, 2009.
- ALONE, O.K.; NARENDRAN, S. Opinions about oral cancer prevention and early detection among dentists practising along the Texas-Mexico border. **Oral Diseases**. V. 9, p. 41-5, 2003.
- BLANCHARD, P. et al. Oral cavity cancers among young people: Clinical results and prognostic analysis. **Cancer/Radiothérapie**. v. 20, p. 91–97, 2016.
- BRASIL. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf> > Acesso em: Fevereiro de 2018. 2018.
- BYERS, R. M. Squamous Cell Carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. **The American Journal of Surgery**. 130, p. 475±8, 1975.
- COSTA, J. C. et al . Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. **Pesquisa Odontológica Brasileira**. v. 16, n. 3, p. 216-20, 2002.
- CRISSMAN, J. D. et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Cancer**, v. 54, n. 12, p. 2995-3001, 1984.
- EL-NAGGAR, A. K. et al. WHO **classification of tumours of the head and neck**, 4th ed. Lyon: IARC Press, p. 261–73. 2017
- FANG, Q. et al. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. **Oncology letters**, v. 7, n. 6, p. 2099-2102, 2014.
- GARAVELLO, W.; SPREAFICO, R.; GAINI, R. M. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. **Oral oncology**, v. 43, n. 9, p. 894-897, 2007.
- GOEPFERT, R. P.; KEZIRIAN, E. J.; WANG, S. J. Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young Women: A Matched Comparison—Do Outcomes Justify Treatment Intensity?. **International Scholarly Research Notices: Otolaryngology**, v. 2014, 2014.
- HALBOUB, E. et al. Oral squamous cell carcinoma among Yemenis: onset in young age and presentation at advanced stage. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 4, n. 4, p. e221, 2012.

HIROTA, S. K.; MIGLIARI, D. A.; SUGAYA, N. N. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem—Relato de caso e revisão da literatura. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 3, p. 251-4, 2006.

HO, H. C. et al: Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: A matched-pair analysis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**. v. 265, p. S57, 2008.

HUSSEIN, A A. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 82, p. 115-127, 2017.

IAMAROON, A. et al. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 33, n. 1, p. 84-88, 2004.

JONES, J.B.; LAMPE, H.B.; CHEUNG, H.W. Carcinoma of the tongue in young patients. **The Journal of Otolaryngology**. v. 18, p. 105±8, 1989.

KAMINAGAKURA, E. et al. Case control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head and neck**. v. 32, n. 11, p. 1460-6, 2010.

KOMOLMALAI, N. et al., Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. **Journal of Oral Science**. v. 57, n. 4, p. 327-334, 2015.

LEE, L. A. et al. Human papillomavirus-16 infection in advanced oral cavity cancer patients is related to an increased risk of distant metastases and poor survival. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e40767, 2012.

LIAO, C. T. et al. Higher distant failure in young age tongue cancer patients. **Oral oncology**, v. 42, n. 7, p. 718-725, 2006.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. **Oral oncology**, v. 37, n. 5, p. 401-418, 2001.

MALLET, Y. et al. Head and neck cancer in young people: A series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. **Acta Oto-Laryngologica**. v. 129, p. 1503, 2009.

MIYACHI, S. et al. Oral cavity lesions diagnostic center: potencial impact in oral cancer epidemiology in Curitiba. **BCI**, v. 9, n. 33, p. 80-5, 2002.

- MORAIS, E. et al. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. p. 1- 12, 2017.
- MORAIS, T. M. N. Câncer de boca: **Avaliação do conhecimento dos cirurgiões-dentistas quanto aos fatores de risco e procedimentos de diagnósticos**. São Paulo, 2003. Dissertação (Mestrado em Clínica Integrada). Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- MORRIS, L. G. T; GANLY, I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. **Oral oncology**, v. 46, n. 4, p. 292-296, 2010.
- MÜLLER, S. et al. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971–2006. The Emory University experience. **Head Neck Pathol**, v. 2, p. 60–6, 2008.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – Terceira Edição. São Paulo; 2005
- PARK, J. O. et al. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A stage-matched comparative analysis. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**. v. 3, p. 161, 2010.
- PATEL, S. C. et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 11, p. 1488-1494, 2011.
- PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 340-350, 2009.
- PYTYNIA, K B. et al: Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. **Arch Otolaryngology Head Neck Surg**. v. 130, p. 869, 2004.
- RIBEIRO, A. C .P. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people a descriptive study in Brazilians. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 47, p. 95–98, 2009.
- SANTOS, L. P. S. et al. Características de Casos de Câncer Bucal no Estado da Bahia, 1999-2012: um Estudo de Base Hospitalar. **Revista Brasileira de Cancerologia**. V. 61, n. 1, p 7-14, 2015.
- SCULLY, C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. **British Dental Journal**. v 199, p. 203–207, 2005.

- SCULLY, C.; BAGAN, J. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 301-308, 2009.
- SILVERMAN-JR, S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: The outcomes, the trends, the challenge. **The Journal of the American Dental Association**. V. 132, p. 7S-11S, 2001.
- SIRIWARDENA, B. S. M. S. et al. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. **Oral oncology**, v. 42, n. 8, p. 831-836, 2006.
- SOARES DE LIMA, A. A. et al. Conhecimento de alunos universitários sobre câncer bucal. **Revista brasileira de cancerologia**. V. 51, n. 4, p. 283-8, 2005.
- SOUDRY, E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clinical Otolaryngology**, v. 35, n. 4, p. 307-312, 2010.
- SUN, Q; FANG, Q; GUO, S. A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**. v. 8, n. 8, p. 12418-12423, 2015.
- SUTTON, D. N. et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 32, n. 1, p. 30-34, 2003.
- UDEABOR, S. E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: A 20-year analysis. **Head Neck Oncology**. v. 4, p. 28, 2012.
- VENTURI, B. R. M.; PAMPLONA, A. C. F.; CARDOSO, A. S. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 5, p. 679-86, 2004.
- WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 309-316, 2009.
- WARNAKULASURIYA, S.; MAK, V.; MÖLLER, H. Oral cancer survival in young people in South East England. **Oral Oncology**, v. 43, n. 10, p. 982-986, 2007.
- WOOLGAR, J. A.; SCOTT, J.. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. **Head and neck**, v. 17, n. 6, p. 463-472, 1995.

Considerações Finais

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do nosso estudo apontam um perfil semelhante entre pacientes jovens e idosos diagnosticados com CCE, onde a maioria dos casos ocorreu em indivíduos do sexo masculino, tabagistas e etilistas crônicos. As lesões predominantemente localizadas em língua foram diagnosticadas em estágio avançado da doença, a terapia cirúrgica associada a radioterapia e quimioterapia foi a mais recomendada para o grupo jovem e a radioterapia associada a quimioterapia, para o grupo idoso. Os resultados indicaram que apenas o estadiamento do tumor e o tipo de tratamento foram fatores preditivos à doença.

Assim, o diagnóstico precoce do CCE apresenta-se ainda como um grande desafio para os serviços de saúde. Os casos diagnosticados em fases avançadas da doença comprometem o prognóstico e sobrevida dos indivíduos. Os resultados deste estudo apontam para a necessidade de estratégias para a redução dos principais fatores de risco para a doença e a importância do diagnóstico precoce, com vistas ao aumento da sobrevida e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados deste estudo devem contribuir para uma compreensão mais ampliada no âmbito da atenção à saúde, permitindo ao Serviço de Saúde um melhor entendimento do comportamento da doença, buscando desta forma melhorar a qualidade do serviço prestado ao paciente oncológico.

Referências

REFERÊNCIAS

- AHMAD, H. et al. Oral cavity squamous cell carcinomas in young patients in a selected Malaysian centre. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 5, p. 39, 2009.
- ALBANDAR, J. M. et al. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 12, p. 1874-81, 2000.
- ALONE, O.K.; NARENDRAN, S. Opinions about oral cancer prevention and early detection among dentists practising along the Texas-Mexico border. **Oral Diseases**, v. 9, p. 41-5, 2003.
- ALVES, P. M. et al. Significance of galectins-1, -3, -4 and -7 in the progression of squamous cell carcinoma of the tongue. **Pathology - Research and Practice**, v 207, p. 236-40, 2011. n
- AMBROSCH, P. et al. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. **Head & Neck**, v. 17, n. 6, p. 473-479, 1995.
- ANNERTH, GÖRAN; HANSEN, LOUIS S. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. **European Journal of Oral Sciences**, v. 92, n. 5, p. 448-468, 1984.
- ARTHUR, K., FARR, H. W. Prognostic significance of histologic grade in epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx. **American Journal of Surgery**, v. 124, p. 489–492, 1972.
- BAREDES, S. et al. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. **The Laryngoscope**, v. 103, n. 4, p. 389-393, 1993.
- BEENA, V. T. et al. Oral cancer in young non-habitual females: a report of four cases and review of the literature. **Australian Dental Journal**, v. 56, n. 3, p. 322-327, 2011.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, n 2, p. 123-130, 1999.
- BLANCHARD, P. et al. Oral cavity cancers among young people: Clinical results and prognostic analysis. **Cancer/Radiothérapie**. v. 20, p. 91–97, 2016.
- BLOT, W. J. et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. **Cancer Research**, v. 48, n. 11, p. 3282–7, 1988.

BODNER, E.; PALGI, Y.; KAVEH, D. Does the relationship between affect complexity and self-esteem differ in young-old and old-old participants?. **Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 68, n. 5, p. 665-673, 2012.

BODNER, L. et al. Oral squamous cell carcinoma in patients twenty years of age or younger – Review and analysis of 186 reported cases. **Oral Oncology**. v. 50, p. 84–89, 2014.

BORGES, D. M. et al Mortalidade por câncer de boca e condição sócio-econômica no Brasil. **Cadernos Saúde Pública**, v. 25, v. 2, p. 321-327, 2009.

BRAGELMANN, J. et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. **Oral Oncology**, v. 49, p. 525-533, 2013.

BRANDWEIN-GENSLER, M. et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 29, n. 2, p. 167-178, 2005.

BRASIL. **Conselho Nacional de Saúde**. Carta Circular nº. 039/2011/CONEP/CNS/GB/MS. Uso de dados de prontuários para fins de Pesquisa. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/carta_circular/Uso_de_dados_de_prontuarios_para_fins_de_Pesquisa.pdf . Acesso em: 20 de dezembro de 2017.

BRASIL. **Conselho Nacional de Saúde**. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acesso em: setembro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de informações sobre mortalidade**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 13 set. 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**. Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>> Acesso em: Fevereiro de 2018. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**. A situação do tabagismo no Brasil. Disponível em:

<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/situacao_tabagismo.pdf> Acesso em: Setembro de 2017. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional do Câncer**. Falando sobre câncer da boca. [Informativo na internet]. 2003 [acesso em setembro 2016]. Disponível em://<http://www.inca.gov.br/>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2012**. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv64436.pdf>. Acesso em: Setembro de 2017. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Instituto Nacional de Câncer**. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

BRODERS, A.C. The microscopic grading of cancer. **Surgical Clinics of North America**, v.21,n. 4, p. 947-62, 1941.

BRYNE, M. et al. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 18, n. 8, p. 432-437, 1989.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; DO ROSÁRIO LATORRE, M. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cadernos Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002.

BYERS, R. M. Squamous Cell Carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. **The American Journal of Surgery**.130, p. 475±8, 1975.

CALLERY, C. D. et al. Changing trends in the management of squamous carcinoma of the tongue. **The American Journal of surgery**, v. 148, n. 4, p. 449-454, 1984.

CAMPISI, G.; GIOVANNELLI, L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. **Head & Neck oncology**, v. 1, n. 1, p. 8, 2009.

CARVALHO, A. L. et al. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. **Head & Neck**, v. 26, n. 1, p. 31-38, 2004.

CASTRO, R. F. M. et al. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. **Revista de Odontologia da UNICID**, v. 14, n. 1, p. 63-74. São Paulo,2002.

CHAITANYA, N. C. et al.: Association of human papilloma virus and oral cancer - A systematic meta-analysis. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 12, n. 2, p. 969-74, 2016.

- CHANG, T. S. et al. Impact of young age on the prognosis for oral cancer: A population-based study in Taiwan. **PLoS ONE**, v. 8., n.9, p.e75855, 2013.
- CHATURVEDI, A. K. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 32, p. 4294-4301, 2011.
- CHITAPANARUX, I. et al. Oral cavity cancers at a young age: analysis of patient, tumor and treatment characteristics in Chiang Mai University Hospital. **Oral Oncology**, v. 42, n. 1, p. 82-87, 2006.
- COHEN, L. A. Diet and cancer. **Scientific American**, v. 257, p. 42-50, 1987.
- CONSTANTINIDES, M. S.; ROTHSTEIN, S. G.; PERSKY, M. S. Squamous cell carcinoma in older patients without risk factors. **Otolaryngology— Head and Neck Surgery**, v. 106, n. 3, p. 275-277, 1992.
- COSTA, A. L. L.; ARAÚJO JÚNIOR, R. F.; RAMOS, C. C. F. Correlação entre a classificação clínica TNM e as características histológicas de malignidade do carcinoma epidermóide oral. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v. 71, p. 181-7, 2005
- COSTA, J. C. et al . Correlação entre a classificação TNM, gradação histológica e localização anatômica em carcinoma epidermóide oral. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 16, n. 3, p. 216-20, 2002.
- CRISSMAN, J. D. et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Cancer**, v. 54, n. 12, p. 2995-3001, 1984.
- CURADO, M. P.; HASHIBE, M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. **Current Opinion in Oncology**, v. 21, n. 3, p. 194-200, 2009.
- D'SOUZA, G. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 356, p. 1944-56, 2007.
- D'SOUZA, G. et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 199, p. 1263-9, 2009.
- DAHER, G. C. A.; PEREIRA, G. A.; OLIVEIRA, A.C. D. Características epidemiológicas de casos de câncer de boca registrados em hospital de Uberaba no período 1999-2003: um alerta para a necessidade de diagnóstico precoce. **Revista Brasileira Epidemiologia**, v.11, n. 4, p. 584-96, 2008.
- DE CAMARGO CANCELA, M. et al. Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. **Head & Neck**, v. 32, p. 357-67, 2010.

- DEYHIMI, P.; NAKISA, T.; AITIN, T. A Comparative Study of Histological Grade and Expression of Ki67 Protein in Oral Squamous Cell Carcinoma in Young and Old Patients. **Dental Research Journal**, v. 10. n.4, p. 514–517, 2013.
- DIB, L. L. Nível de conhecimento e de atitudes preventivas entre universitários do curso de odontologia em relação ao câncer bucal: desenvolvimento de um instrumento de avaliação. **Acta Oncológica Brasileira**, v. 24, n. 2, p. 628-644, 2004.
- DU, X. et al. Penetration of N-nitrosomonicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. **Oral Pathol Med.** V. 29, n. 2, p. 80-5, 2000.
- EL-NAGGAR, A. K. et al. **WHO Classification of Tumours of the Head and Neck**, 4th ed. Lyon: IARC Press, p. 261–73. 2017
- EPSTEIN, J. B. et al. Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Oral Oncology**, v. 35, n. 1, p. 33-9, 1999.
- FANG, Q. et al. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. **Oncology Letters**, v. 7, n. 6, p. 2099-2102, 2014.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, 2015.
- FERLAY, J.; PISANI, P.; PARKIN, D. M. Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality And Prevalence Worldwide. **IARC Cancer Base (2002 estimates)**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004.
- FIGUERO-RUIZ, E. et al. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: Relationship with oral cancer. **Medicina Oral: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal**, v. 9, p. 14-23, 2004.
- FIORRETTI, F. et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. **Oral Oncology**. v. 35, p. 375-78, 1999.
- FIORRETTI, F. et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. **Oral Oncology**, v. 35, n. 4, p. 375-378, 1999.
- FRANCO, E. L. et al. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 46, n. 1, p. 37-46, 1993.
- FRANCO, E. L. et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 43, n. 6, p. 992-1000, 1989.
- FRIEDLANDER, P. L. et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A matched-pair analysis. **Head & Neck**, v. 20, n. 5, p. 363-368, 1998.

- FUNK, G. F. et al. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. **Head & Neck**, v. 24, n. 2, p. 165-180, 2002.
- GAETTI-JARDIM, E. C. et al. Carcinoma de células escamosas de grandes dimensões. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v.31, n.2, p. 09-13, 2010.
- GANDINI, C. V. et al. Estudo da alimentação dos peixes no rio Grande à jusante da usina hidrelétrica de Itutinga, Minas Gerais, Brasil. **Iheringia, Série Zoologia**. V. 102, n. 1, p. 56-61, 2012.
- GARAVELLO, W.; SPREAFICO, R.; GAINI, R. M. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. **Oral Oncology**, v. 43, n. 9, p. 894-897, 2007.
- GARROTE, L. F. et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. **British Journal of Cancer**, v. 85, n. 1, p. 46-54, 2001.
- GILLISON, M. L. et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 9, p. 709-720, 2000.
- GOEPFERT, R. P.; KEZIRIAN, E. J.; WANG, S. J. Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young Women: A Matched Comparison—Do Outcomes Justify Treatment Intensity?. **ISRN Otolaryngology**, v. 2014, 2014.
- GOLDMAN, S. A. et al. Peritumoral CD1a-positive dendritic cells are associated with improved survival in patients with tongue carcinoma. **Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery**, v. 124, n. 6, p. 641-646, 1998.
- GONZALEZ-MOLES, M. A. et al. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. **Oral Oncology**, v. 38, n. 4, p. 394-397, 2002.
- GUZMAN, M. Cannabinoids: potential anticancer agents. **Nature Reviews. Cancer**, v. 3, n. 10, p. 745, 2003.
- HALBOUB, E. et al. Oral squamous cell carcinoma among Yemenis: onset in young age and presentation at advanced stage. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 4, n. 4, p. e221, 2012.
- HALLAL, A. L. C. et al. Fatores associados ao tabagismo em escolares. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 779-88, 2009.
- HASHIBE, M.; FORD, D. E.; ZHANG, Z. F. Marijuana smoking and head and neck cancer. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. S1, 2002.
- HASSANEIN, K. A., MUSGROVE B. T., BRADBURY E. Psychological outcome of patients following treatment of oral cancer and its relation with functional status and

coping mechanisms. **Journal Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 33, n.6., p. 404-9, 2005.

HECK, J. E. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, p. 166–81, 2010.

HILLY, O. et al. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. **Oral Oncology**, v. 49, n. 10, p. 987-990, 2013.

HIROTA, S. K.; MIGLIARI, D. A.; SUGAYA, N. N. Carcinoma epidermóide oral em paciente jovem—Relato de caso e revisão da literatura. **Anais Brasileiro Dermatologia**, v. 81, n. 3, p. 251-4, 2006.

HO, H. C. et al: Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: A matched-pair analysis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 265, p. S57, 2008.

HONORATO, et al. Overall survival analysis in oral squamous cell carcinoma patients diagnosed at the National Cancer Institute in 1999. **Revista Brasileira Epidemiologia**, v. 12, n. 1, p. 69-81, 2009.

HOWIE, N. M. et al. Short-term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. **Oral Disease**, v. 7, n. 6, p. 349-54, 2001.

HUSSEIN, A. A. et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. **European Journal of Cancer**, v. 82, p. 115-127, 2017.

HYAM, D. M. et al. Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse?. **Australian Dental Journal**, v. 48, n. 1, p. 50-54, 2003.

IAMAROON, A. et al. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 33, n. 1, p. 84-88, 2004.

ICHIHASHI, M. et al. UV-induced skin damage. **Toxicology**, v. 189, p. 21-39, 2003.

ILDSTAD, S. T.; BIGELOW, M. E.; REMENSNYDER, J. P. Squamous cell carcinoma of the tongue: a comparison of the anterior two thirds of the tongue with its base. **The American Journal of Surgery**, v. 146, n. 4, p. 456-461, 1983.

ILDSTAD, S. T.; BIGELOW, M. E.; REMENSNYDER, John P. Squamous cell carcinoma of the tongue: a comparison of the anterior two thirds of the tongue with its base. **The American Journal of Surgery**, v. 146, n. 4, p. 456-461, 1983.

IRIBARREN, C. et al. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 23, p. 1773-80, 1999.

IYPE, E. M. et al. Oral cancer among patients under the age of 35 years. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 47, n. 3, p. 171, 2001.

JELSKI, W.; SZMITKOWSKI, M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 395, n. 1, p. 1-5, 2008.

JONES, J.B.; LAMPE, H.B.; CHEUNG, H.W. Carcinoma of the tongue in young patients. **The Journal of Otolaryngology**. v. 18, p. 105±8, 1989.

KAMINAGAKURA, E. et al. Case control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head & Neck**. v. 32, n. 11, p. 1460-6, 2010.

KAMINAGAKURA, E. et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. **International Journal Cancer**. v. 130, n. 8, p. 1726-32, 2012.

KAMINAGAKURA, E. et al. CCND1 amplification and protein overexpression in oral squamous cell carcinoma of young patients. **Head & Neck**, v. 33, n. 10, p. 1413-1419, 2011.

KELNER, N. et al. A immunoexpression as predictor of occult lymph node metastasis and overall survival in oral tongue squamous cell carcinoma. **Head & Neck**, v. 37, p. 479–486. 2015.

KIGNEL, S. **Estomatologia: bases do diagnóstico para o clínico geral**. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2007.

KJAERHEIM, K.; GAAR, M.; ANDERSE, A. The role of alcohol, tobacco and dietary factors in upper aerogastric tract cancer: a prospective study of 10.900 Norwegian men. **Cancer Cause Control**, v. 9, n. 1, p. 99-108, 1998.

KOCH, W. M. et al. Head and Neck Cancer in CNonsmokers: A Distinct Clinical and Molecular Entity. **The Laryngoscope**, v. 109, n. 10, p. 1544-1551, 1999.

KOIFMAN, R. J.. **Fatores de risco para o câncer oral no Rio de Janeiro: estudo caso controle**. 2004. Tese de Doutorado

KOJIMA, A. et al. Human papillomavirus type infection in oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**, v. 38, p. 591–6. 2002.

KOMOLMALAI, N. et al., Ten-year analysis of oral cancer focusing on young people in northern Thailand. **Journal of Oral Science**. v. 57, n. 4, p. 327-334, 2015.

KORNEVS, E. et al. Five years experience with lower lip cancer. **Stomatologija, Sofija**, v.7, n.3, p.95-98, 2005.

KOSTRZEWSKA-POCZEKAJ, M. et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck in young adults. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 270, n. 1, p. 271-276, 2013.

KREIMER, A. R. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 2, p. 467-475, 2005.

KROLLS, S. O.; HOFFMAN, S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. **Journal of the American Dental Association**, v. 92, p. 571-4, 1976.

KUMAR, B. et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 19, p. 3128-3137, 2008.

KURIAKOSE, M. et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. **European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology**, v. 28, n. 2, p. 113-120, 1992.

LANGDON, J. D.; RAPIDIS, A. D. Oral cancer and sex why do females do better?. **Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 7, p. 177-181, 1979.

LEE, L. A. et al. Human papillomavirus-16 infection in advanced oral cavity cancer patients is related to an increased risk of distant metastases and poor survival. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e40767, 2012.

LIANG, C. et al. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Prevention Research**, v. 2, n. 8, p. 759-768, 2009.

LIAO, C. T. et al. Higher distant failure in young age tongue cancer patients. **Oral Oncology**, v. 42, n. 7, p. 718-725, 2006.

LIPKIN, A.; MILLER, R. H.; WOODSON, G. E. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx in young adults. **Laryngoscope**, v. 95, p. 790±3, 1985.

LLEWELLYN, C. D. et al. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. **Oral Oncology**, v. 40, p. 304-313, 2004.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people—a comprehensive literature review. **Oral Oncology**, v. 37, n. 5, p. 401-418, 2001.

LLEWELLYN, C. D.; JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, S. Factors associated with delay in presentation among younger patients with oral cancer. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology**, v. 97, p. 707–13, 2004.

MACHADO, K. K. et al. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 493-516. 2010.

MADDOX, W. A. Vicissitudes of head and neck cancer. **The American Journal of Surgery**, v. 148, n. 4, p. 428-432, 1984.

MAJCHRZAK, E. et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. **Radiology and Oncology**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 2014.

MAJUMDER, M. et al. Increased risk of oral leukoplakia and cancer among mixed tobacco users carrying XRCC1 variant haplotypes and cancer among smokers carrying two risk genotypes: one on each of two loci, GSTM3 and XRCC1 (Codon 280). **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 14, n. 9, p. 2106-2112, 2005.

MALLET, Y. et al. Head and neck cancer in young people: A series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. **Acta Otolaryngology**, v. 129, p. 1503, 2009.

MANUEL, S. et al. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. **International Journal of Oral And Maxillofacial Surgery**, v. 32, n. 2, p. 167-173, 2003.

MARRON, M. et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, n. 1, p. 182-196, 2009.

MARUR, S. et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. **Lancet Oncology**, V. 11, p. 781-9, 2010.

MARUR, S.; FORASTIERE, A. A. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, p. 489-501, 2008.

- MCGREGOR, Gregor I.; DAVIS, Noelle; ROBINS, R. Edward. Squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age. **The American Journal of Surgery**, v. 146, n. 1, p. 88-92, 1983.
- MIYACHI, S. et al. Oral cavity lesions diagnostic center: potencial impact in oral cancer epidemiology in Curitiba. **BCI**, v. 9, n. 33, p. 80-5, 2002.
- MOHIT-TABATABAI, M. A. et al. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. **The American Journal of Surgery**, v. 152, n. 4, p. 351-353, 1986.
- MORAIS, E. et al. Prognostic Factors of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Patients: A Systematic Review. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, p. 1- 12, 2017.
- MORAIS, T. M. N. Câncer de boca: **Avaliação do conhecimento dos cirurgiões-dentistas quanto aos fatores de risco e procedimentos de diagnósticos**. São Paulo, 2003. Dissertação (Mestrado em Clínica Integrada). Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- MORK, J. et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 15, p. 1125-1131, 2001.
- MORK, J.; MÜLLER, B. GLATTRE, X. Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population-based study. **Oral Oncology**. v. 35B, p. 360±7, 1999.
- MORRIS, L. G. T; GANLY, I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. **Oral oncology**, v. 46, n. 4, p. 292-296, 2010.
- MYERS, J. N. et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. **Otolaryngology—Head and Neck Surgery**, v. 122, n. 1, p. 44-51, 2000.
- NATHANSON, A. et al. Evaluation of some prognostic factors in small squamous cell carcinoma of the mobile tongue: a multicenter study in Sweden. **Head & neck**, v. 11, n. 5, p. 387-392, 1989.
- NOGUTI, J. et al. Metastasis from oral cancer: An overview. **Cancer Genomics Proteomics**. v. 9, p. 329, 2012.
- O-CHAROENRAT, P. et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. **Oral Oncology**, v. 39, n. 4, p. 386-390, 2003.
- OLIVEIRA, M. C. et al . HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, . v. 69, n. 4, p. 553-59, 2003.

Organização Mundial da Saúde. **Classificação Internacional de Doenças para Oncologia** – Terceira Edição. São Paulo; 2005.

Organização Mundial de Saúde. International Agency for Research on cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. (IARC monography of the evaluation of carcinogenic risks to humans. v.83). 2004. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>. Acesso em: 06 de junho de 2017.

OUHTIT, A. et al. Temporal Events in Skin Injury and the Early adaptive Responses in Ultraviolet-Irradiated Mouse Skin. **American Society for Investigative Pathology**, v.156, n.1, p.201-207, 2000.

PAIVA, M. A. F. et al., Associação entre displasia e inflamação em queilite actínica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 455-458, 2012.

PARK, J. O. et al. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: A stage-matched comparative analysis. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**, v. 3, p. 161, 2010.

PATEL, S. C. et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 11, p. 1488-1494, 2011.

PEDERSEN, L. et al. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. **Breast**, v. 13, p. 188-93, 2004.

PETTI, S. Lifestyle risk factors for oral cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 340-350, 2009.

PIMENTA AMARAL, T. M. 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 Oncology**, v. 40, p. 780–786, 2004.

PINTOS, J. et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: A case-control study in Montreal, Canada. **Oral Oncology**, v. 44, p. 242-50, 2008.

PINTOS, J. Mate, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil. **Epidemiology**. v. 5, n. 6, p. 583-590, 1994.

PITMAN, Karen T. et al. Cancer of the tongue in patients less than forty. **Head & Neck**, v. 22, n. 3, p. 297-302, 2000.

PLATZ, H. et al. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient: retrospective DÖSAK study on carcinoma of the oral cavity. **Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 11, p. 3-12, 1983.

PO WING YUEN, A. et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma—A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, martinez-gimeno score, and pathologic features. **Head & Neck**, v. 24, n. 6, p. 513-520, 2002.

POH, C. F. et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 22, p. 6716-6722, 2006.

POPOVTZER, A. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. **The Laryngoscope**, v. 114, n. 5, p. 915-917, 2004.

PORCARO-SALLES, J. M. Câncer de Boca - Uma Visão Multidisciplinar. Belo Horizonte, 2007.

POULSEN, H.E., PRIEME, H., LOFT, S. Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v.7, n.1, p.9-16, 1998.

PRABHU, S. R.; WILSON, D. F. Human papillomavirus and oral disease – Emerging evidence: A review. **Australian Dental Journal**, v. 58, p. 2-10, 2013.

PRADO, B. N.; PASSARELLI, D. H. C. Uma nova visão sobre prevenção do câncer bucal no consultório odontológico. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v.21, n.1, p.79-85, jan./abr. 2009.

PYTYNIA, K B. et al: Matched analysis of survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck diagnosed before and after 40 years of age. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery** v. 130, p. 869, 2004.

QUINN, A. G. Ultraviolet radiation and skin carcinogenesis. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 58, n. 6, p. 261-4, 1997.

RAMOS, J. et al. UV dose determines key characteristics of non-melanoma skin cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 13, n. 12, p. 2006-2011, 2004

REGEZI, J.; SCIUBBA, J. **Patologia bucal: correlações clinicopatológicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

REICHERT, T. E. et al. The number of intratumoral dendritic cells and ζ -chain expression in T cells as prognostic and survival biomarkers in patients with oral carcinoma. **Cancer**, v. 91, n. 11, p. 2136-2147, 2001.

- REID, B. C. et al. Comorbidity and survival of elderly head and neck carcinoma patients. **Cancer**, v. 92, n. 8, p. 2109-2116, 2001.
- RIBEIRO, A. C .P. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people a descriptive study in Brazilians. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 47, p. 95–98, 2009.
- RIBEIRO, K. C. B. et al. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 129, n. 2, p. 219-228, 2003.
- RIGEL, D.S. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 58, p. 129-132, 2008.
- RITCHIE, J. M. et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. **International Journal of Cancer**. v. 104, p. 336–44, 2003.
- ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Patologia - Bases patológicas das doenças**.8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010
- ROSSING, M. A.; VAUGHAN, T. L.; MCKNIGHT, B. Diet and pharyngeal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 44, n. 4, p. 593-597, 1989.
- RUDOLPH, R.; ZELAC, D. Squamous cell carcinoma of the skin. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 114, n. 6, p. 82-94, 2004.
- SAAD, E. D.; KATZ, A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. **Annals of Oncology**, v. 20, p. 460-4, 2009.
- SAAD, E. D.; KATZ, A.; BUYSE, M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, p. 1958-62,2010.
- SANTOS, E. B. P. et al. Clinical findings and risk factors to oral squamous cell carcinoma in young patients: A 12-year retrospective analysis. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 21, n. 2, p. 151-6, 2016.
- SANTOS, L. C. O; BATISTA, O.M.; CANGUSSU, M. C. T. Caracterização do diagnóstico tardio do câncer de boca no estado de Alagoas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v.76, n. 4, p. 416-22, 2010.
- SANTOS, L. P. S. et al. Características de Casos de Câncer Bucal no Estado da Bahia, 1999-2012: um Estudo de Base Hospitalar. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 1, p 7-14, 2015.

- SANTOS-SILVA, A. R. et al. High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: an international collaborative study. **Histopathology**, v. 58, n. 7, p. 1127-1135, 2011.
- SARGENT, D. General and statistical hierarchy of appropriate biologic endpoints. **Oncology**. V. 20, p. 5-9, 2006.
- SARKARIA, J. N.; HARARI, M. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. **Head & Neck**, v. 16, n. 2, p. 107-111, 1994.
- SASAKI, T. et al. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients < 40 years of age. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 34, n. 3, p. 129-133, 2005.
- SCHANTZ, S. P. et al. Young adults with head and neck cancer express increased susceptibility to mutagen-induced chromosome damage. **JAMA**, v. 262, p. 3313±5, 1989.
- SCHANTZ, S. P.; LIU, F. J. An Immunologic Profile of young adults with head and neck cancer. **Cancer**. v. 64, p. 1232±7, 1989.
- SCHANTZ, S. P, YU, G. P. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997 with a special analysis for tongue cancer. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, v. 128, p. 268–27, 2002.
- SCHMIDT, B. L. et al. Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, p. 1055-58, 2004.
- SCHOLL, P. et al. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue: prognostic and therapeutic implications. **The American Journal of Surgery**, v. 152, n. 4, p. 354-360, 1986.
- SCULLY, C. Oral cancer; the evidence for sexual transmission. **British Dental Journal**, v. 199, p. 203–207, 2005.
- SCULLY, C.; BAGAN, J. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 301-308, 2009.
- SCULLY, C.; FIELD, J. K.; TANZAWA, H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. **Oral Oncology**, v. 36, n. 3, p. 256-263, 2000.
- SEER. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Limited-Use, Dez 2007 Sub (1973-2004). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, 2007. Disponível em: <http://www.seer.cancer.gov>.

- SEITZ, H. K.; CHO, C. H. Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. **Methods in Molecular Biology**, v. 472, p. 217–241, 2009.
- SENA, M. F et al. Avaliação dos fatores prognósticos relacionados ao câncer de lábio: Revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v.56, n.1, p.93-102, 2010.
- SHAPER, A. G.; WANNAMETHEE, S. G.; WALKER, M. Pipe and cigar smoking and major cardiovascular events, cancer incidence and all-cause mortality in middle-aged British men. **International Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 5, p. 802-8, p. 2003.
- SHINGAKI, S. et al. Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 66, n. 6, p. 683-688, 1988.
- SIEGELMANN-DANIELI, N. et al. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 16, n. 2, p. 745-753, 1998.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defence. Review. **European Journal of Biochemistry**, v.215, n.2, p.213- 219, 1993.
- SILVA, T. F. A. et al. Levantamento das Biópsias realizadas no serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do Curso de Odontologia da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 11, n. 2, p. 91-100, 2011.
- SILVERMAN-JR, S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: The outcomes, the trends, the challenge. **Journal of the American Dental Association**, v. 132, p. 7S-11S, 2001.
- SIMONATO, L. E.; MIYAHARA, G. I. O Papel do Papilomavírus Humano na Carcinogênese. **Bucal Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 53, n. 4, p. 471-476, 2007.
- SIRIWARDENA, B. S. M. S. et al. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. **Oral Oncology**, v. 42, n. 8, p. 831-836, 2006.
- SMITH, E. M. et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. **International Journal Cancer**. v. 108, p. 766–72, 2004.
- SMITH, E. M. et al. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 12, p. 45–56, 2004.

- SOARES DE LIMA, A. A. et al. Conhecimento de alunos universitários sobre câncer bucal. **Revista Brasileira de Cancerologia**. V. 51, n. 4, p. 283-8, 2005.
- SOBIN, L. H.; WITTEKIND C.; UICC, International Union Against Cancer, TNM classification of malignant tumours. 6th Ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
- SON, Y. H.; KAPP, D. S. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. **Cancer**. v. 55, p. 441-444, 1985.
- SOUDRY, E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clinical Otolaryngology**, v. 35, n. 4, p. 307-312, 2010.
- SPAULDING, C. A. et al. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. **International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics**, v. 21, p. 577-81, 1991.
- SUN, Q; FANG, Q; GUO, S. A comparison of oral squamous cell carcinoma between young and old patients in a single medical center in China. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 8, p. 12418-12423, 2015.
- SUTTON, D. N. et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 32, n. 1, p. 30-34, 2003.
- SYRJÄNEN, S. et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review. **Oral Disease**, v. 17, n 1, p. 58-72, 2011.
- SYRJÄNEN, S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. **Journal of Clinical Virology**, v. 32, p. 59-66, 2005.
- TAVANI, A. et al. Diet and risk of oral and pharyngeal cancer: an Italian case control study. **European Journal of Cancer Prevention**, v.10, p.191-195, 2001.
- TERAI, M.; BURK, R. D. Complete nucleotide sequence and analysis of a novel human papillomavirus (HPV 84) genome cloned by an overlapping PCR method. **Virology**. v. 279, n. 1, p. 109-15, 2001.
- THOMAS, L. et al. Prognostic features, human papillomavirus status, and epidermal growth factor receptor expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. **American Journal of Otolaryngology**, v. 33, n. 6, p. 650-656, 2012.
- TONER, M.; O'REGAN, E. M. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1. **Head and Neck Pathology**, v. 3, n. 3, p. 246-248, 2009.

TRIZNA, Z.; SCHANTZ, S. P. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v.25, p.1089-103, 1992.

TÚRI, K. et al. An analysis of the epidemiological and etiological factors of oral tumors of young adults in a Central-Eastern European population. **Pathology & Oncology Research**, v. 19, n. 3, p. 353-363, 2013.

UDEABOR, S. E. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: A 20-year analysis. **Head Neck Oncology**, v. 4, p. 28, 2012.

URIST, M. M. et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. **The American Journal of Surgery**, v. 154, n. 4, p. 411-414, 1987.

VALLECILLO CAPILLA, M. et al. Factors related to survival from oral cancer in an Andalusian population sample (Spain). **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)**, v. 12, n. 7, p. 518-523, 2007.

VARGAS, H. et al. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. **The Laryngoscope**, v. 110, n. 10, p. 1623-1626, 2000.

VENESS, M. J. et al. Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment. **ANZ Journal of Surgery**, v. 73, n. 11, p. 899-904, 2003

VENTURI, B. R. M.; PAMPLONA, A. C. F.; CARDOSO, A. S. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 5, p. 679-86, 2004.

VERED, M. et al. Tumor-host histopathologic variables, stromal myofibroblasts and risk score, are significantly associated with recurrent disease in tongue cancer. **Cancer Science**, v. 101, n. 1, p. 274-280, 2010.

VIEGAS, C. A. A. Formas não habituais de uso do tabaco. **Jornal Brasileiro Pneumologia**, v. 34, n. 12, p. 1069-1073, 2008.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 309-316, 2009.

WARNAKULASURIYA, S.; MAK, V.; MÖLLER, H. Oral cancer survival in young people in South East England. **Oral Oncology**, v. 43, n. 10, p. 982-986, 2007.

WARNAKULASURIYA, S.; SUTHERLAND, G.; SCULLY, C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. **Oral Oncology**. V. 41, p. 244-260, 2005.

WERNER, J. E.; FONTANELLA V. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de câncer bucal atendidos no Hospital Santa Rita, Porto Alegre/RS. **Stomatos**, v. 15, n. 28, p. 3-16, 2009.

WOOLGAR, J. A. et al. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. **Oral Oncology**, v. 35, n. 3, p. 257-265, 1999.

WOOLGAR, J. A.; SCOTT, J.. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. **Head & Neck**, v. 17, n. 6, p. 463-472, 1995.

WOOLGAR, J.A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v. 42, n. 3, p. 229-239, 2006.

XAVIER, S. D.; BUSSOLOTI FILHO, I.; LANCELLOTTI, C. L. P., Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.71, n.4, 510-4, 2005.

YOU, Y.H; SZABO, P.E.; PFEIFER, G. P. Cyclobutane pyrimidine dimers form preferentially at the major p53 mutational hotspot in UVB-induced mouse skin tumors. **Carcinogenesis**, v. 21, p. 2113- 7, 2000.

YOUNG, D. et al. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV), **Oral Oncology**, v. 51 , n. 8 , p. 727 - 730, 2015.

ZHANG, Z. F. et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 8, n. 12, p. 1071-1078, 1999.

ZHENG, Y. et al. Cyclin D1 polymorphism and risk for squamous cell carcinoma of the head and neck: a case–control study. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 8, p. 1195-1199, 2001.

Apêndices

APÊNDICE I

Data de nascimento: __/__/__	
Data da matrícula no UNACON: __/__/__	Data da primeira consulta: __/__/__
VARIÁVEIS SÓCIO DEMOGRÁFICAS	
Sexo 0.() Masculino 1.() Feminino	Idade na data do diagnóstico histopatológico: _____
FATORES DE RISCO	
Consumo de cigarro: 0.() Não 1.() Sim, Há quanto tempo? _____ 2.() Ex-fumante, há quanto tempo? _____	
Consumo de bebida alcoólica: 0.() Não 1.() Sim, Há quanto tempo? _____	Se abandonou o hábito, há quanto tempo? _____
DADOS SOBRE A LESÃO	
Região/limites 0.() Lábio inferior 1.() Língua 2.() Assoalho bucal 3.() Mucosa jugal 4.() Palato mole 5.() Palato duro 6.() Mucosa alveolar 7.() Mucosa labial 8.() Gengiva 9.() Outro, Qual? _____	Duração 0.() < 6 meses 1.() 6 meses à 1 ano 2.() 1 à 2 anos 3.() >2 anos
CID (CID-03) 0. C00 lábio () 1. C01 base da língua () 2. C02 outras partes não específicas da língua () 3. C03 gengiva () 4. C04 assoalho da boca () 5. C05 palato () 6. C06 outras partes não específicas da boca () 7. C07 glândula parótida() 8. C08 outras glândulas salivares maiores () 9. C09 amígdala ()	
Data do diagnóstico histopatológico _____ Tipo histológico da lesão: 0.() CEC 1..() Outro, Qual? _____ Local do laudo histopatológico: _____	
Gradação histológica 0.() bem diferenciado .() 1.() moderadamente diferenciado .() 2 pouco diferenciado .()	
Estadiamento da lesão _____	
TRATAMENTO E SOBREVIDA	
Tipo de tratamento 0. Cirurgia () 1. Radioterapia () 2. Quimioterapia () 3. Combinada () Qual? _____	
Situação do caso 0.() Vivo 1. óbito pela doença () 2.() Óbito por outras causas, Quais _____ () 3. Ignorado	
Status de sobrevida 0.() sem evidência da doença/remissão completa 1.() remissão parcial 2.() doença estável 3() doença em progressão 4.() fora de possibilidade terapêutica 5.() óbito Data da última consulta: _____ Data do óbito: _____ Município do óbito: _____	

Data da coleta: _____ 99-Não informado 88- Não se aplica

Anexos

ANEXO A



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS A SOBREVIDA DE PORTADORES DE CÂNCER ORAL

Pesquisador: Valéria Souza Freitas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76778417.4.0000.0053

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Feira de Santana

Patrocinador Principal: Universidade Estadual de Feira de Santana

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.399.237

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa vinculado ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) apresentado à este CEP pela equipe de pesquisadoras VALÉRIA SOUZA FREITAS (pesquisadora responsável) e MARILIA MATOS DE AMORIM (pesquisadora colaboradora).

As autoras abordam que: "O câncer oral representa um grande problema de saúde pública, com taxas de incidência, mortalidade e sobrevida bastante variável em todo o mundo, de etiologia multifatorial desenvolve-se como resultado da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais. Embora a maior prevalência do câncer oral ocorra em indivíduos idosos, tem se observado um aumento da taxa de incidência da doença em adultos jovens, com perfil distinto em relação ao padrão peculiar de apresentação da doença em idosos. A literatura ainda não apresenta consenso quanto a etiologia, evolução clínica e prognóstico do câncer oral em adultos jovens." (informações básicas da Plataforma Brasil)

Em relação aos aspectos metodológicos: "Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de base hospitalar onde a população será composta por indivíduos com diagnóstico de carcinoma de células escamosas. Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos as variáveis estudadas serão obtidas através da revisão de prontuários médicos dos

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
Bairro: Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460
UF: BA **Município:** FEIRA DE SANTANA
Telefone: (75)3161-8067 **E-mail:** cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 2.399.237

pacientes incluídos na pesquisa. Inicialmente será realizada uma análise descritiva de todas as co-variáveis, posteriormente para estimar as probabilidades de sobrevida a cada tempo será utilizado o estimador de Kaplan-Meier, sem e com estratificação. Para as comparações entre as diversas curvas será utilizado o teste de logrank, e com o objetivo de estimar os efeitos de cada co-variável na sobrevida dos indivíduos, será ajustado os modelos de Cox para cada uma delas e a partir da significância dos riscos relativos a cada tempo, definir-se-á quais as que entrarão no modelo multivariável. Todas as análises serão realizadas com o programa estatístico SPSS, versão 17.0." (resumo projeto completo p.3)

O estudo será realizado no município de Feira de Santana, na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), com 290 prontuários de adultos jovens e idosos, com diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas de cavidade oral, atendidos no período de 2010 a 2016. Apresenta critérios de inclusão e exclusão bem definidos. O instrumento utilizado será um formulário específico pré-testado em um estudo piloto.

Apresenta cronograma exequível com encerramento previsto para dezembro de 2019, bem como orçamento no valor de R\$4.331,00 com a contrapartida da UEFS por meio da infraestrutura do Núcleo de Câncer Oral (NUCAO) e de bolsas de iniciação científica e pós-graduação.

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

Avaliar o perfil e a influência de fatores relacionados a sobrevida de indivíduos diagnosticados com carcinoma de células escamosas no período de 2010 a 2016.

Objetivo Secundário:

- Descrever as variáveis sócio-demográficas, clínicas, histológicas, de estilo de vida, estadiamento e tratamento dos indivíduos com carcinoma de células escamosas;
- Descrever o tempo mediano de seguimento dos indivíduos diagnosticados com carcinoma de células escamosas e o número total de óbitos ao final do período de estudo;
- Analisar o status de sobrevida dos indivíduos com carcinoma de células escamosas;
- Estimar a sobrevida global de indivíduos com carcinoma de células escamosas;
- Comparar a sobrevida global de adultos jovens e idosos portadores carcinoma de células escamosas;
- Analisar os fatores preditivos associados a sobrevida de indivíduos com carcinoma de células escamosas."

(informações básicas Plataforma Brasil)

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
Bairro: Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460
UF: BA **Município:** FEIRA DE SANTANA
Telefone: (75)3161-8067 **E-mail:** cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 2.399.237

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

"Considerando que a coleta de dados é exclusivamente documental, sem necessidade de contato direto com os sujeitos da pesquisa, possíveis riscos presumidos e subjetivos que possam ocorrer durante o acesso e utilização dos dados prontuários serão minimizados. Para tal, os pesquisadores assumirão o compromisso de garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados, de modo a assegurar a dignidade dos sujeitos da

pesquisa, respeitando-os em sua autonomia e defendendo-os em sua vulnerabilidade..." (projeto completo, p.47)

BENEFÍCIOS

"Estudos que envolvem análises de sobrevida refletem e avaliam os avanços diagnósticos e terapêuticos, podendo contribuir na descrição do comportamento da doença e dos fatores prognósticos a ela relacionados, bem como avaliar a eficiência do sistema de saúde, a qualidade do cuidado, a acessibilidade aos serviços de saúde e, conseqüentemente, à possibilidade de um diagnóstico e tratamento precoce do carcinoma de células escamosas. Além disso, a utilidade destes indicadores também pode ser ampliada no âmbito da atenção ao indivíduo, visto que estudos de prognóstico e sobrevida permitem ao profissional de saúde e ao paciente oncológico conhecer o comportamento do câncer, obtendo respostas para as dúvidas que os mobilizam, possibilitando uma abordagem realista e que proporcione maior qualidade de vida aos indivíduos acometidos por esta doença. Desta forma, o resultado deste estudo será apresentado a equipe multiprofissional que atua no tratamento dos pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas." (projeto completo, p.47)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante principalmente pelos benefícios que podem ser alcançados, na perspectiva acadêmica e social.

Vale destacar que as pesquisadoras demonstram, pelo projeto, compromisso ético com o sigilo e privacidade das pessoas às quais os dados serão coletados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os termos obrigatórios com destaque para:

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFES
Bairro: Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460
UF: BA **Município:** FEIRA DE SANTANA
Telefone: (75)3161-8067 **E-mail:** cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 2.399.237

*Autorização da UNACON assinada pela diretoria administrativa Dra. Livia Macsraenhas Matos;

* Declaração de compromisso com a resolução 466/2012 da pesquisadora responsável, bem como com a orientação e treinamento da equipe de pesquisa;

* Declaração de compromisso com a resolução 466/2012 da pesquisadora colaboradora MARILIA DE MATOS AMORIM;

* Solicita dispensa no TCLE com um ofício justificando pelo fato de utilizar dados secundários de prontuários médicos, analisados de forma anônima, apresentados de forma agregada sem possibilidade de identificação individual, sem intervenções diretas com os participantes.

* Folha de rosto assinada pela diretora do Departamento de Saúde da UEFS Sílvia da Silva Santos Passos;

O formulário de coleta de dados foi corrigido, retirando informações que fragilizam a garantia de anonimato e sigilo: Nome, Data de nascimento, matrícula, telefone e bairro.

Recomendações:

Os compromissos éticos devem ser assumidos inclusive na realização do teste piloto. Ressalta-se o zelo no manuseio dos prontuários e que o compromisso assumido em relação ao sigilo inclui a não retirada dos documentos do setor de origem, nem a realização de fotos ou vídeos dos documentos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tenho muita satisfação em informar-lhe que seu Projeto de Pesquisa satisfaz às exigências da Res. 466/12 e 510/2016. Assim, seu projeto foi Aprovado, podendo ser iniciada a coleta de dados com os participantes da pesquisa conforme orienta o Cap. X.3, alínea a - Res. 466/12 e Cap II da Res 510/2016. Relembro que conforme institui a Res. 466/12 e 510/2016, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída. Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
Bairro: Módulo I, MA 17 **CEP:** 44.031-460
UF: BA **Município:** FEIRA DE SANTANA
Telefone: (75)3161-8067 **E-mail:** cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 2.399.237

no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FormularioColetaModificado.pdf	26/11/2017 11:40:24	Pollyana Pereira Portela	Aceito
Outros	FormularioColetaModificado.pdf	26/11/2017 11:40:24	Pollyana Pereira Portela	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_997898.pdf	15/09/2017 16:21:07		Aceito
Outros	Formulario_Coleta.pdf	15/09/2017 16:16:45	Valéria Souza Freitas	Aceito
Outros	Declaracao_UNACON.pdf	15/09/2017 16:15:46	Valéria Souza Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_ISENCAO_TCLE.pdf	15/09/2017 16:14:35	Valéria Souza Freitas	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	15/09/2017 16:12:52	Valéria Souza Freitas	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores.pdf	15/09/2017 16:07:05	Valéria Souza Freitas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Infraestrutura.pdf	15/09/2017 16:05:04	Valéria Souza Freitas	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	15/09/2017 16:02:19	Valéria Souza Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP_FINAL3.pdf	15/09/2017 16:00:32	Valéria Souza Freitas	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_final.pdf	15/09/2017 15:57:45	Valéria Souza Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br

ANEXO B

Classificação de Tumores Malignos (TNM) da União Internacional Contra o Câncer – UICC.

Para a localização lábio e cavidade oral (C00 à C06)

Lábio e cavidade oral	
T1	< 2 cm
T2	> 2 até 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Lábio: invade cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, pele Cavidade oral: invade cortical óssea, músculos profundos extrínsecos da língua, seios maxilares, pele.
T4b	Espaço mastigador, lâminas pterigóides, base do crânio, artéria carótida interna.
N1	Homolateral, único, < 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 até 6 cm (b) Homolateral, múltiplo, < 6 cm (c) Bilateral, contralateral, < 6 cm
N3	> 6 cm
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 II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

*Carcinoma in situ

Para a localização de amígdalas (C009):

Amígdalas	
T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm até 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua, pterigóide medial, palato duro, mandíbula.
T4b	Músculo pterigóide lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio, artéria carótida.
N1	Homolateral, único, ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 cm até 6 cm (b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm (c) Bilateral, contralateral ≤ 6 cm
N3	> 6 cm
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 II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

*Carcinoma in situ