

ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA E DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE ORAL DE ACORDO COM OS PERFIS EPIDEMIOLÓGICOS

Palavras-Chave: NEOPLASIAS BUCAIS, CARCINOMA EPIDERMÓIDE ORAL, EPIDEMIOLOGIA

Autores:

GUILHERME ARRUDA VIEIRA, FCM-UNICAMP

Prof^(a). Dr^(a). FERNANDA VIVIANE MARIANO (orientadora), FCM-UNICAMP

REYDSON ALCIDES DE LIMA SOUZA (coorientador), FCM-UNICAMP

INTRODUÇÃO:

O carcinoma epidermóide oral (CECO), ou carcinoma de células escamosas oral, é o câncer mais comum da cavidade oral, representando mais de 90% dos casos malignos nesta área. Tem maior prevalência em homens acima de 45 anos que usam tabagistas e etilistas. As principais localizações são a língua e o assoalho bucal. Fatores de risco como tabaco e álcool, nos casos de CECO, infecção por HPV (principalmente tipos 16 e 18), no CEC de orofaringe, e radiação ultravioleta, no caso do CEC de lábio inferior, estão associados ao seu desenvolvimento. Recentemente, novos perfis de pacientes têm sido identificados, incluindo jovens não expostos aos fatores tradicionais de risco, novos fatores de risco como o HPV e mulheres (jovens e idosas).

O tratamento varia conforme o estágio clínico: estágios I e II geralmente são tratados com cirurgia e radioterapia, enquanto estágios III e IV podem necessitar de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Metástases cervicais são comuns, e a presença de metástases reduz a taxa de sobrevivência para cerca de 50%. O prognóstico é melhor para cânceres de lábio e pior para cânceres do assoalho bucal. Pacientes jovens tendem a ter uma forma mais agressiva da doença, mas casos associados à infecção por HPV de alto risco geralmente estão associados a melhores respostas ao tratamento quimioterápico e maior sobrevida.

Nesse sentido, é de interesse público a produção de conhecimento confiável acerca das manifestações do CECO em pacientes de diferentes perfis, a fim de potencializar o desenvolvimento de novos estudos e estabelecer novas correlações no comportamento do CECO. Desta forma, estudos epidemiológicos se mostram uma importante ferramenta para fornecer tais informações. O conhecimento da população afetada pode nos permitir o reconhecimento de fatores de risco que podem ser traduzidos em evidências embasadas cientificamente para implementações de políticas públicas voltadas para a prevenção, tratamento precoce e modalidades terapêuticas individualizadas e menos mutiladoras para tratar os pacientes.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo de cunho quantitativo, observacional descritivo e transversal retrospectivo. Para a realização deste estudo, foram selecionados casos de CECO diagnosticados entre o período de 1994 a 2024 no Departamento de Patologia – Área de Anatomia Patológica (DP) da FCM/UNICAMP. Casos de CECO com informações clínico-patológicas insuficientes foram excluídos do estudo.

A caracterização clínico-patológica foi realizada a partir da análise dos prontuários médicos e laudos histopatológicos emitidos pela instituição sede. As seguintes informações foram coletadas: sexo, idade, localização, diferenciação, subtipo histológico, realização de teste imunohistoquímico para a proteína p16, status da margem cirúrgica, presença de invasão vascular e/ou perineural, tabagismo (presença do hábito, anos-maço e tempo que cessou o hábito, no caso de ex-tabagistas), etilismo (presença do hábito e tempo do hábito), sintomas, apresentação clínica, tempo de evolução, estadiamento clínico (TNM), presença e local de metástase tardia, estadiamento patológico (pTpN), tratamento inicial, presença de recidiva local, óbito, tempo de seguimento e status do paciente no último seguimento. A classificação dos perfis epidemiológicos foi de acordo com os critérios propostos pela literatura (**Tabela 1**). Os dados foram inicialmente tabulados por estatística descritiva no software Microsoft Office Excel e posteriormente análise de sobrevida será realizada de acordo com as variáveis dos perfis epidemiológicos no software GraphPad Prism.

Tabela 1. Perfis epidemiológicos do carcinoma epidermoide oral

Grupo	Descrição
1	Pacientes com idade ≤ 45 anos, homens, tumores de cavidade oral, tabagistas e etilistas, HPV-independente.
2	Pacientes com idade ≤ 45 anos, homens, tumores de orofaringe, não-tabagistas e não-etilistas, HPV-associado.
3	Pacientes com idade ≤ 45 anos, em sua maioria mulheres, tumores de cavidade oral, não-tabagistas e não-etilistas, HPV-independente
4	Pacientes com idade ≥ 70 anos, em sua maioria mulheres, tumores de cavidade oral, não-tabagistas e não-etilistas, HPV-independente
5	Pacientes com idade ≥ 45 anos, em sua maioria homens, tumores de cavidade oral, tabagistas e etilistas, HPV-independente.
6	Pacientes com CEC de lábio, pacientes de todas as idades com exposição à radiação solar

Legenda: HPV: papilomavírus humano

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No total, 550 casos foram incluídos neste estudo. Os resultados clínico-patológicos estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2. Características clínico-patológicas dos 550 casos de carcinoma epidermoide oral

Características	N (%)
Sexo	
Masculino	462 (84,0)
Feminino	88 (16,0)
Idade (anos)	
Média	60 \pm 11,7
Mediana	59,4
Amplitude	22-94
Localização*	
Orofaringe	210 (38,2)
Cavidade oral	180 (32,7)
Porção anterior da língua	131 (23,8)
Lábios	59 (10,7)
Apresentação clínica	
Lesão ulcerada	356 (64,7)
Lesão hipertrófica/exofítica	51 (9,3)
Lesão leucoplásica	17 (3,1)
Lesão verrucosa/papilomatosa	03 (0,5)
Lesão eritoplásica	05 (0,9)
Lesão eritroleucoplásica	06 (1,1)
Não informado	112 (20,4)
Subtipo histológico	
Basalóide	04 (0,7)

Convencional	512 (94,3)
Não queratinizante	12 (3,1)
Papilífero	02 (0,4)
Queratinizante	05 (0,9)
Sarcomatoide	02 (0,4)
Verrucoso	01 (0,2)
Diferenciação	
Bem diferenciado	21 (3,9)
Moderadamente diferenciado	481 (89,1)
Pouco diferenciado/indiferenciado	38 (7,0)
In situ	3 (0,6)
p16**	
Negativo	20 (64,5)
Positivo	9 (29,0)
Inconclusivo	02 (6,5)
Status das margens cirúrgicas***	
Livres	136 (63,0)
Comprometidas	80 (37,0)
Invasão****	
Angiolinfática	41 (18,6)
Perineural	57 (25,9)
Estadiamento clínico	
I	29 (5,3)
II	35 (6,4)
III	65 (11,8)
IV	268 (48,7)
Não informado	153 (27,8)
Tratamento inicial*****	
Cirurgia	225 (40,9)
Radioterapia	403 (73,3)
Quimioterapia	340 (61,8)
Não informado	41 (7,5)
Desfecho	
Recidiva	87 (15,8)
Metástase tardia	56 (10,2)
Tempo de seguimento (meses)*****	
Média	22,4±26,2
Mediana	13,1
Amplitude	0-211
Status do paciente no último seguimento	
Vivos com a doença	143 (26,0)
Vivos sem evidência da doença	120 (21,8)
Perda de seguimento	56 (10,2)
Não informado	31 (5,6)
Mortos por complicações da doença	175 (31,8)
Mortos por outras causas	25 (4,5)

*Alguns pacientes apresentaram lesões se estendendo para mais de uma localização; ** Dados de 31 pacientes com CEC de orofaringe; *** Dados de 216 pacientes que tiveram as margens avaliadas após tratamento cirúrgico; **** Dados de 220 pacientes que passaram por tratamento cirúrgico; ***** Alguns pacientes realizaram mais de uma modalidade terapêutica; ***** Dados disponíveis para 525 pacientes.

Em relação aos perfis epidemiológicos, 4 (0,7%) foram classificados no grupo 1, 9 (1,6%) no grupo 3, 24 (4,4%) no grupo 4, 220 (40%) no grupo 5 e 58 (10,5%) no grupo 6. Não houveram pacientes que se enquadraram nos requisitos do grupo 2. Os resultados clínico-patológicos de acordo com os grupos estão descritos na **Tabela 3**.

Tabela 3. Características clínico-patológicas dos perfis epidemiológicos

Características	G1 = 4 (%)	G2 = 0 (%)	G3 = 9 (%)	G4 = 24 (%)	G5 = 220 (%)	G6 = 58 (%)
Sexo						
Masculino	04 (100)	-	04 (44,4)	08 (33,3)	189 (85,9)	49 (84,5)
Feminino	-	-	05 (55,6)	16 (66,7)	31 (14,1)	09 (15,5)
Idade						
Média	43,3±2,36	-	31,3±6,38	80,2±7,0	60,8±9,6	65±22,2
Mediana, amplitude	44, 40-45	-	29, 25-45	79, 70-94	60, 45-92	67, 39-93
Localização						
Assoalho oral	-	-	-	03 (15,8)	67 (30,5)	-
Cavidade oral, SOE	-	-	08 (88,9)	-	02 (0,9)	-

Gengiva	-	-	-	02 (10,5)	02 (0,9)	-
Lábio inferior	-	-	-	-	-	54 (93,1)
Lábio superior	-	-	-	-	-	04 (6,9)
Língua	03 (75,0)	-	08 (88,9)	11 (57,9)	90 (40,9)	-
Mucosa jugal	-	-	-	02 (10,5)	10 (4,5)	-
Palato duro	-	-	-	-	11 (5,0)	-
Rebordo alveolar	-	-	-	-	10 (4,5)	-
Trígono retromolar	01 (25,0)	-	-	01 (5,3)	36 (16,4)	-
Apresentação clínica						
Lesão ulcerada	02 (50,0)	-	04 (44,4)	13 (68,4)	158 (71,8)	65±22,2
Lesão hipertrófica/exofítica	-	-	02 (22,2)	01 (5,3)	15 (6,8)	05 (8,6)
Lesão leucoplásica	-	-	-	02 (10,5)	07 (3,2)	02 (3,4)
Lesão verrucosa/papilomatosa	-	-	-	01 (5,3)	01 (0,5)	01 (1,7)
Lesão eritroplásica	-	-	-	-	01 (0,5)	-
Lesão eritroleucoplásica	-	-	-	-	01 (0,5)	01 (1,7)
Não informado	02 (50,0)	-	03 (33,3)	02 (10,5)	35 (15,9)	15 (25,9)
Subtipo histológico						
Basalóide	-	-	-	-	03 (1,4)	01 (1,7)
Convencional	04 (100,0)	-	09 (100,0)	17 (89,5)	213 (96,8)	56 (96,6)
Não queratinizante	-	-	-	-	-	-
Papilífero	-	-	-	-	01 (0,5)	-
Queratinizante	-	-	-	-	-	-
Sarcomatoide	-	-	-	-	-	01 (1,7)
Verrucoso	-	-	-	01 (5,3)	-	-
Não informado	-	-	-	01 (5,3)	03 (1,4)	-
Diferenciação						
Bem diferenciado	-	-	-	01 (5,3)	04 (1,9)	08 (13,8)
Moderadamente diferenciado	04 (100,0)	-	09 (100,0)	16 (84,2)	194 (88,6)	48 (82,8)
Pouco diferenciado/indiferenciado	-	-	-	02 (10,5)	21 (9,5)	02 (3,4)
p16						
Negativo	-	-	-	-	-	-
Positivo	-	-	-	-	-	-
Inconclusivo	-	-	-	-	-	-
Status das margens cirúrgicas						
Livres	02 (50,0)	-	05 (55,6)	07 (36,8)	54 (24,5)	36 (62,1)
Comprometidas	01 (25,0)	-	01 (11,1)	03 (15,8)	15,9 (15,9)	14 (24,1)
Não avaliado	01 (25,0)	-	03 (33,3)	09 (47,4)	131 (59,5)	08 (13,8)
Invasão						
Angiolinfática	-	-	01 (11,1)	03 (15,8)	20 (9,1)	04 (6,9)
Perineural	-	-	02 (22,2)	02 (10,5)	33 (15,0)	09 (15,5)
Estadiamento clínico						
I-II	-	-	02 (22,2)	04 (21,0)	30 (13,6)	13 (22,4)
II-IV	02 (50,0)	-	03 (33,3)	12 (63,1)	151 (68,6)	12 (20,7)
Não informado	02 (50,0)	-	03 (33,3)	03 (15,8)	39 (17,7)	33 (56,9)
Tratamento inicial*						
Cirurgia	03 (75,0)	-	07 (77,8)	10 (52,6)	95 (43,2)	33 (56,9)
Radioterapia	02 (50,0)	-	07 (77,8)	16 (84,2)	175 (79,5)	18 (31,0)
Quimioterapia	02 (50,0)	-	07 (77,8)	07 (36,8)	143 (65,0)	05 (8,6)
Não informado	-	-	01 (11,1)	-	-	-
Desfecho						
Recidiva	01 (25,0)	-	04 (44,4)	03 (15,8)	34 (15,5)	08 (13,8)
Metástase tardia	-	-	03 (33,3)	02 (10,5)	20 (9,1)	04 (6,9)
Tempo de seguimento (meses)						
Média	30,4±23,8	-	24,8±26,7	31,5±49,9	21,8±29,5	28,2±24,9
Mediana, amplitude	29,8; 1,93-60,2	-	14,1; 1,9-84,7	13,1; -1,8-21	10,4; -1,3-21	20; -0,2-81,9
Status no último seguimento						
Vivos com a doença	-	-	02 (22,2)	07 (36,8)	57 (25,9)	13 (22,4)
Vivos sem evidência da doença	01 (25,0)	-	02 (22,2)	06 (31,6)	44 (20,0)	28 (48,3)
Mortos pela doença	-	-	05 (55,6)	04 (21,1)	81 (36,8)	06 (10,3)
Mortos por outras causas	01 (25,0)	-	-	02 (10,5)	11 (5,0)	01 (1,7)
Perda de seguimento	02 (50,0)	-	-	-	27 (12,3)	10 (17,2)

*Alguns pacientes realizaram mais de uma modalidade terapêutica

Apesar da pequena amostra, no grupo 1, foram incluídos 4 (0,7%) pacientes e a média de idade foi de 43,3±2,36 anos, sendo a maior parte dos casos em língua (3 - 75%). Foi observado o predomínio

de estadios mais avançados (III e IV) relacionados com pior prognóstico como é bem estabelecido pela literatura sobre o tema (Hannah et al., 2018; Hilly et al., 2013; Johnson et al., 2009).

Para o grupo 2, não foram encontrados pacientes com tumores HPV-associados com menos de 45 anos de idade, portanto, uma amostra maior será necessária para fazer a discussão dos achados nesse grupo.

No grupo 3, a amostra também foi reduzida e foram incluídos 9 (1,6%) pacientes com média de idade de 31,3±6,38 anos, sendo a população mais jovem com relação aos outros grupos, em que a maior parte dos casos ocorreram em língua (8 – 88,9%) assim como descrito na literatura (Ferreira et al., 2022; Johnson et al., 2020; Satgunaseelan et al., 2020; Toner; O'Reagan, 2009). Este grupo foi associado com piores prognósticos, já que 4 (44,4%) dos pacientes sofreram recidiva local e 3 (33,3%) sofreram metástase à distância.

No grupo 4, foram incluídos 24 (4,4%) pacientes. A média de idade foi de 80,2±7 anos e representa a população mais idosa do estudo. A maioria dos casos acometeram a língua (11 – 57,9%) e a maioria dos pacientes (16 – 84,2%) passaram por tratamento radioterápico.

O grupo 5, considerado convencional pela literatura, foi o grupo com maior número de pacientes, com 220 (40%). Nesse grupo, a média de idade foi de 60,8±9,6 anos e a maioria dos casos ocorreram em língua (90 – 40,9%) e assoalho oral (67 – 30,5%) como também é descrito na bibliografia (WHO, 2022). A mortalidade foi elevada, com 81 (36,8%) pacientes mortos por complicações da doença.

O grupo 6 corresponde aos casos de lábio, que exibem etiologia e prognóstico próprios com relação aos outros grupos analisados. Nesse grupo, a média de idade foi de 65±13,4 anos, com a grande maioria dos casos acometendo o lábio inferior (54 – 93,1%), região que está em contato maior com a radiação UV, o principal fator de risco associado aos casos de CEC de lábio (Miranda-Filho; Bray, 2020). Esses pacientes apresentaram evolução mais benigna que os outros grupos, com mortalidade de 10,3% e apenas 8 (13,8%) casos de recidiva local e 4 (6,9%) casos de metástase à distância.

As análises de sobrevida dos grupos estão sendo realizadas neste momento e estarão disponíveis no relatório final da pesquisa.

CONCLUSÕES:

Mesmo com a amostra limitada de pacientes incluídos nos grupos de perfis epidemiológicos, nota-se a mudança do perfil convencional de CECO, com o aumento da incidência dessa patologia em grupos com menor prevalência, como os casos HPV-dependentes entre pacientes jovens e de mulheres idosas sem os fatores de risco clássicos, como tabagismo e etilismo. Dessa forma, os novos grupos revelam particularidades com relação a etiologia, manifestação da doença, tratamento e prognóstico, o que deve ser levado em conta para elaboração de políticas públicas de prevenção e no estabelecimento de condutas terapêuticas mais eficazes e menos mutiladoras. Além do mais, o reconhecimento das manifestações da doença possibilita o diagnóstico precoce do CECO, o que garante melhor prognóstico e maiores taxas de sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

- ADEYEMI, B. F.; OLUSANYA, A. A.; LAWYOIN, J. O. *Oral Squamous Cell Carcinoma, Socioeconomic Status and History of Exposure to Alcohol and Tobacco*. Journal of the National Medical Association, v. 103, n. 6, p. 498–502, jun. 2011.
- SUNG, H. et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 71, n. 3, p. 209–249, mai. 2021.
- BRITO, R. T. DE et al. *Profile of patients and factors related to the clinical staging of oral squamous cell carcinoma*. Revista de Salud Pública, v. 20, n. 2, p. 221–225, 1 mar. 2018.
- 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, out. 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. p. 38- 39.
- KOWALSKI, Luiz Paulo; ALVES, Fábio Abreu. *Carcinoma epidermóide*. In: ALMEIDA, Oslei Paes de (org.). Patologia oral. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2016. p. 88- 93.
- MIRANDA-FILHO, A.; BRAY, F. *Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth*. Oral Oncology, v. 102, p. 104551, mar. 2020.
- NG, J. H. et al. *Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study*. Head & Neck, v. 39, n. 2, p. 297–304, 2017.
- THOMSON, P. J. *Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention—proliferation, position, progression and prediction*. Journal of Oral Pathology & Medicine, v. 47, n. 9, p. 803–807, 2018.
- 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, set. 2009.