

MARIA LUCIA MARÇAL MAZZA SUNDEFELD

**FATORES PROGNÓSTICOS E ANÁLISE DE
SOBREVIDA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS
COM CARCINOMA ESPINOCELULAR NOS 10
PRIMEIROS ANOS DO CENTRO DE ONCOLOGIA
BUCAL DA UNESP, CAMPUS DE ARAÇATUBA.**

**Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Araçatuba – Unesp, para
obtenção do Título de “Livre-Docente”
junto à Disciplina de Bioestatística e
Informática Aplicada à Odontologia do
Departamento de Odontologia Infantil e
Social.**

Araçatuba

2007

Ao meu pai, Prof. Antônio Mazza, pelo exemplo de vida, pelo incentivo pela busca de nosso ideal e por manter viva sua presença mesmo depois de sua morte.

Ao meu marido, Gilberto, pelo constante apoio, amor, compreensão da minha necessidade de dedicação ao estudo e pesquisa para minha completa realização.

Ao Prof. Renato Herman Sundefeld, meu cunhado, quase filho, pelo carinho e amizade sincera sempre presente em nosso relacionamento familiar e profissional.

A todos os amigos que ganhei na Faculdade de Odontologia de Araçatuba nestes anos de feliz convivência.

Aos meus alunos estagiários, e orientados, pela dedicação, pelo carinho, pela oportunidade que me dão de poder indicar diretrizes a esses jovens tão cheios de ideais e esperança na construção de um mundo melhor.

Aos pacientes do Centro de Odontologia Bucal - FOA – Unesp, que autorizam que seus dados sejam utilizados para o desenvolvimento de trabalhos científicos.

À Fundação SEADE, pelo crédito de confiança em nosso trabalho, nos fornecendo dados para atualização do banco de dados do COB.

À Pró-Reitoria de Extensão da Unesp, PROEX, pela concessão de bolsas para estagiários e cobrir despesas das atividades de busca de pacientes que deixavam de retornar para o acompanhamento da doença.

“Felicidade é a certeza que nossa vida não está se passando
inutilmente”

Érico Veríssimo

RESUMO

SUNDEFELD, M. L. M. M. Fatores prognósticos e análise de sobrevida de pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular nos 10 primeiros anos do Centro de Oncologia Bucal da UNESP, Campus de Araçatuba. 2007.

116f. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2007.

Objetivo: Estimar as probabilidades acumuladas de sobrevida dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular nos 10 primeiros anos do Centro de Oncologia Bucal da UNESP, Campus de Araçatuba, de 1991 a 2000, observadas até 2005, estabelecendo os possíveis fatores prognósticos significativos para o óbito. **Método:** A análise de sobrevida foi realizada em uma coorte de 280 pacientes com carcinoma espinocelular, no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP, entre 1991 e 2000. Para avaliar a associação entre as variáveis independentes e o óbito, realizou-se o teste *Log Rank*. A probabilidade do teste com p-valor menor que 0,25 ficou estabelecida para a inclusão das covariáveis no processo de ajustamento do modelo. A sobrevida foi estimada pelo método de produto limite de Kaplan-Meier. Os fatores prognósticos foram estimados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, calculando-se razão da função de risco (*HR*). A análise de resíduo foi realizada para verificar o ajuste do modelo. **Resultados:** As taxas de probabilidades acumuladas de sobrevida de 280 pacientes, para os casos em estágio IV, foram, 56,74%, 32,13%, 23,71% e 20,57%, respectivamente, até 1, 2, 3 e 5 anos após o diagnóstico. Pacientes no estágio I apresentaram sobrevida em 5 anos de 81,73%. O estadiamento clínico da doença no diagnóstico foi o único fator prognóstico definido no processo de ajuste de modelo. A estimativa da razão da função de riscos de morrer em pacientes diagnosticados no estágio III (*HR*=3,3), é praticamente três vezes o risco daqueles em estágio I; da mesma forma, o risco de morrer dos diagnosticados em estágio IV (*HR*=6,17) é cerca de seis vezes ao daqueles em estágio I. **Conclusões:** A covariável que permaneceu no modelo final foi

estadiamento clínico no momento do diagnóstico, sendo, pois, o único fator prognóstico. Sexo, idade, raça, hábito de beber e fumar, câncer na família e localização anatômica do tumor, não influenciaram a taxa de sobrevida. Tumores das localizações anatômicas, boca sem outras especificações, assoalho, língua, hipofaringe, orofaringe apresentaram taxas similares para o prognóstico de sobrevida em 5 anos de seguimento, por volta de 30% e laringe apresentou melhor prognóstico em 5 anos, correspondendo a 54%.

Palavras-Chave: Neoplasias bucais; neoplasias laríngeas; neoplasias da língua; carcinoma de células escamosas; análise de sobrevida.

ABSTRACT

SUNDEFELD, M. L. M. M. Survival analysis in patients with squamous cell carcinoma on the ten first years, of the Oral Oncology Center of Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP, Brazil. 2007. 116f. Thesis (Livre-Docência) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2007.

Objective: To analyze accumulated survival probabilities in patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the ten first years, from 1991 to 2000, of Oral Oncology Center, FOA, UNESP, Brazil, with follow-up up to 2005, defining the significative prognostic factors to death. **Methods:** The survival analysis was applied in a cohort of 280 patients diagnosed with squamous cell carcinoma at Oral Oncology Center, UNESP, in Araçatuba, São Paulo State, Brazil, between 1991 and 2000. *Log Rank* tests were performed to assess the association between independent variables and death, establishing p-value less than 0.25 in order to be tested in the model fit process. Survival was estimated using the Kaplan-Meier Product-Limit Method. Prognostic factors were estimated by Cox's proportional hazard ratio method, calculating risk ratios. The analysis of residual was performed in order to assess the model fit. **Results:** The accumulated survival probabilities, of the 280 patients for stage IV cases were 56.74%, 32.13%, 23.71% and 20.57% respectively for one, two, three and five years after diagnosis. Patients in stage I presented a five-year survival of 81.73%. Clinical staging of the disease at diagnosis was statistically significant prognostic factors. The estimated risk ratio for death in patients diagnosed in stage III (***HR=3.3***); is therefore three times that for those in stage I. Similarly, the risk of death for patients diagnosed in stage IV (***HR=6.17***) is approximately six times that for stage I patients. **Conclusions:** **Clinical staging at diagnosis was the prognostic factor which is the only covariate that remained in the final model. Sex, age, race, alcohol and smoke habits, cancer in family and the sites studied did not influence the survival rate. The tumors on the sites, muoths, floor of the mouth, tongue,**

hipopharynx, oropharynx presented similar risk ratios for the survival prognostics with follow-up of five years, around 30%, and larynx with follow-up of five years equal 54%.

Keywords: Mouth neoplasms; Laryngeal neoplasms, tongue neoplasms; squamous cell carcinoma; survival analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular , segundo o sexo	53
Figura 2 -	Distribuição dos pacientes com câncer de boca, segundo o vício de fumar	57
Figura 3 -	Distribuição dos pacientes com câncer de boca, segundo estadiamento clínico	69
Figura 4 -	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo faixa etária, pelo método de Kaplan-Meier	80
Figura 5 -	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo sexo, pelo método de Kaplan-Meier	80
Figura 6 -	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo raça, pelo método de Kaplan-Meier	81
Figura 7 -	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo Estadiamento Clínico, pelo método de Kaplan-Meier	84
Figura 8 -	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo tratamento, pelo método de Kaplan-Meier	85
Figura 9 -	Probabilidade de sobrevida acumulada segundo localização anatômica, pelo método de Kaplan-Meier	86
Figura 10 -	Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo bebida e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier	87
Figura 11 -	Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo fumo e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo o ano do diagnóstico	51
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo raça	54
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes com diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo idade do paciente	55
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes com diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo fumo	56
Tabela 5 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo consumo de bebida alcoólica	57
Tabela 6 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo condição clínica do paciente em 31 de dezembro de 2005	58
Tabela 7 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo condição final do paciente	59
Tabela 8 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo hereditariedade	60
Tabela 9 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo tratamento	61
Tabela 10 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo localização anatômica e condição final do paciente	63
Tabela 11 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo tamanho da neoplasia primária (T)	64
Tabela 12 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo presença de linfonodos regionais (N)	65
Tabela 13 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo presença de metástase à distância (M)	66
Tabela 14 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo estadiamento clínico e localização anatômica	68
Tabela 15 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo estadiamento clínico e tratamento	70
Tabela 16 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo condição final do paciente e variáveis	

Lista de Tabelas

	espinocelular, segundo condição final do paciente e variáveis demográficas	73
Tabela 17 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo Raça e Estádio Clínico	74
Tabela 18 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo condição final do paciente e resultado do teste de <i>Log Rank</i>	75
Tabela 19 -	Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo condição final do paciente e TNM e, resultado do teste <i>Log Rank</i>	76
Tabela 20 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo ocorrência das interações entre variáveis e resultado do teste <i>Log Rank</i>	77
Tabela 21 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo probabilidade de sobrevida (em anos) e resultado do teste <i>Log Rank</i> para as variáveis demográficas	79
Tabela 22 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo probabilidade de sobrevida (em anos) e resultado do teste Log- Rank para outras variáveis em estudo	83
Tabela 23 -	Distribuição dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, segundo tipo de tratamento, ocorrência de óbito e valor esperado pelo teste <i>Log Rank</i>	89
Tabela 24 -	Análise univariada dos fatores de prognósticos para pacientes com carcinoma espinocelular, através do modelo de riscos proporcionais de Cox	91
Tabela 25 -	Análise univariada dos fatores de risco para diagnosticados com carcinoma espinocelular, das interações das covariáveis com estadiamento clínico, através do modelo de riscos proporcionais de Cox	93
Tabela 26 -	Análise univariada das interações das covariáveis demográficas com estadiamento clínico dos pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular, das interações através do modelo de riscos proporcionais de Cox	94
Tabela 27 -	Modelo final dos fatores de risco para diagnosticados com carcinoma espinocelular, através do modelo de riscos proporcionais de Cox	95

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA	33
3	OBJETIVO	35
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
4.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO	41
4.2	DELINEAMENTO DA PESQUISA	42
4.3	FONTE DE DADOS	42
4.4	VARIÁVEIS DE ESTUDO	43
4.5	MÉTODOS	44
4.5.1	<i>Banco de Dados</i>	44
4.5.2	<i>Método Propedêutico e Dinâmica de atendimento</i>	44
4.5.3	<i>Estádio Clínico</i>	45
4.5.4	<i>Análise Estatística</i>	46
4.5.5	<i>Aspectos Éticos</i>	49
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1	DESCRIÇÃO DOS PACIENTES	51
5.2	ANÁLISE DE SOBREVIDA DO DIAGNÓSTICO ATÉ O ÓBITO	70
6	CONCLUSÃO	97
	REFERÊNCIAS	99

1 INTRODUÇÃO

Há anos o câncer de boca vem sendo preocupação para as autoridades de saúde em todo o mundo. Os estudos nesta área são focalizados em diferentes aspectos, tais como, incidência, mortalidade, fatores de risco e prognósticos, tempo de sobrevivência do paciente portador desta moléstia e, mais recentemente, estudos relacionados à biologia molecular, como um grande avanço na pesquisa sobre todo tipo de câncer, desenvolvendo indicadores para câncer de cavidade oral e orofaringe.¹³⁰

Em relação à incidência e mortalidade, dados da Organização Mundial de Saúde de registros de câncer foram analisados por Bray, que apresentou a estimativa de incidência e mortalidade em 38 países da Europa para 1995. Segundo este estudo, houve aproximadamente 50.000 casos novos de câncer da cavidade oral correspondendo a 2% de todos os casos de câncer. Sabe-se que a comparabilidade da incidência se torna um problema para diferentes localizações geográficas em função das dificuldades de alimentação e manutenção dos registros. Do mesmo modo, as estimativas de mortalidade têm ainda tido menor validade que os registros de câncer, principalmente, pelas dificuldades de se certificar a causa-mortis, como também pela dificuldade de comparação entre as codificações dos diferentes países. A taxa de mortalidade em alguns países é subestimada sistematicamente por requererem interpretação dos índices, como por exemplo, o relato de estudo realizado na Albânia.²²

A diferença da incidência entre os gêneros, com uma maior predominância entre os homens, é freqüentemente mostrada em diferentes estudos. O Grupo Consultivo em Carcinogênese Oral da Escola Européia de Oncologia reuniu-se em 1994, em Milão, Itália, e, em Bonn, na Alemanha, e informou que, entre 1978 e 1982, a estimativa de diagnósticos de câncer da boca por ano na Comunidade Européia era de 32.300 casos novos e 18.000 mortes por esta doença, sendo que a maior incidência ocorria entre os homens

(27.300), representando 4,2% de todos os tipos de câncer, enquanto que, entre as mulheres, os 5.000 casos novos por ano correspondiam a 0,9% de todos os tipos de neoplasias malignas diagnosticadas. Na França, câncer da boca é um particular problema entre os homens, onde a taxa de incidência de 33,9 por 100.000 é excedida somente pela de câncer de pulmão e de próstata e, em algumas áreas, o câncer bucal é a causa mais freqüente entre as mortes por câncer. Na Eslovénia, Eslováquia, Suíça e Hungria, altas taxas de incidência de câncer oral são encontradas.¹⁶

Parkin et al.¹⁰³ desenvolveram um trabalho, para 1985, abrangendo 24 áreas geográficas do mundo, enfocando a estimativa da incidência universal das dezoito mais importantes localizações de câncer; o câncer bucal classificou-se em ordem decrescente nos países em desenvolvimento, ocupando a terceira posição para o sexo masculino e quarta, para o sexo feminino. Segundo os autores, nos países desenvolvidos, a incidência foi menor, principalmente, para o sexo feminino, onde ocupava o décimo quarto lugar, enquanto que no sexo masculino foi classificado em sexto lugar.

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o câncer oral representa entre 2% e 4% de todos os casos diagnosticados, anualmente, nos Estados Unidos.³⁰

Também nos Estados Unidos, foi feita uma estimativa para incidência de câncer de boca para o ano de 1999 encontrando 10.800 casos em ambos os sexos, com 2.300 mortes por esta causa.⁸⁰

Na Nova Zelândia existe um dos mais antigos registros de câncer do mundo, proporcionando, há mais de 35 anos, oportunidades para informar tendências tanto da incidência como da mortalidade para as diferentes sub-localizações de câncer de boca. Neste país, a taxa de mortalidade veio aumentando entre os homens desde 1960 e a taxa de incidência tem aumentado para ambos os sexos.³⁷

Com dados fornecidos pela *The International Agency for Research on Cancer*, Franco mostra que em países em desenvolvimento, a incidência do câncer bucal era maior que a de várias localizações tais como, próstata, esôfago, rim, útero e até mesmo mama.⁵⁶

A frequência de câncer de mama, em 1985, foi de 298.000 casos novos, enquanto que, de boca, houve 301.000 casos novos. Há mais de 30 anos, foi registrado um grande crescimento da incidência, em países ocidentais,⁵⁵ e várias publicações atuais indicam que câncer de boca tornar-se-á um problema cada vez maior nesse países.^{7,17,29,57}

Pesquisas desenvolvidas na Escócia sobre incidência de câncer de boca, entre 1971 e 1989, já salientavam a necessidade de aprimorar os estudos dessa doença.^{39,83}

Embora haja esta constância na predominância do câncer no sexo masculino, geograficamente, há diferenças na ocorrência desta doença.

O Brasil é citado como um dos países mais afetados pelo problema,^{1,55} tal como parte da Índia.⁶²

Segundo estimativa do Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, no Brasil, o número de casos novos de câncer de boca no ano de 1999, foi 7.950 casos, correspondendo a 3% de todas as localizações anatômicas, posicionava-o em quinto lugar no sexo masculino, com taxa de 7,52 por 100.000 homens, e na oitava posição no sexo feminino (2,64 por 100.000 mulheres), não considerando os casos de pele. Neste mesmo ano, na Região Sudeste do Brasil, o câncer bucal foi classificado em sexto lugar no sexo masculino, com incidência de 8,5 por 100.000 homens, e em nono lugar no feminino, com taxa de 2,5 por 100.000 mulheres, sem incluir os casos de pele (não melanomas). Analisando todos os casos, sem separação por sexo, se encontrava em oitava posição (3,8 por 100.000 habitantes).¹⁹

De 1980 a 1987, no Hospital A. C. Camargo em São Paulo, Brasil, considerado o maior centro de referência de câncer no país, foi realizado um estudo em uma amostra composta de 1.761 casos, sendo que 177 pacientes apresentavam tumor de boca, correspondendo a 8,9% de todos os tipos de cânceres, ocupando quarta posição. Sua incidência foi somente menor do que a da pele, do colo uterino e da mama.³³

Dados atualizados para 2007, segundo a “*American Cancer Society*”, 81.550 americanos serão diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, incluindo câncer de língua, boca, glândulas salivares, garganta, cavidade oral, olho e órbita, tireóide e linfonodos na região superior do pescoço. Ainda é estimado que mais de 12.900 americanos morrerão por esta doença esse ano. Quanto ao câncer oral aproximadamente 34.000 pessoas serão diagnosticadas no ano de 2007. Será o 2º ano que tem aumentado a ocorrência, por volta de 11% em relação ao ano anterior.¹²⁷

Esta situação quando analisada com uma amplitude globalizada apresentava os problemas bem maiores, excedendo 481.000 em cada ano. Segundo estimativa realizada nos Estados Unidos, uma pessoa morre por câncer oral a cada hora todos os dias.¹³⁵

O Câncer de boca vem sendo estudado há muito tempo, fazendo comparações também entre períodos diferentes, quando Hindle e Nalli fizeram comparação entre anos da década de 60 (1962-67) com os anos da década de 80 (1980-84).⁶⁶

A preocupação com câncer de boca ser problema de saúde pública em várias regiões do mundo,^{8,26,70,74,94,95,100,101,111,114} se mantém presente ainda neste início do século XXI, pois, a incidência expressa por diferentes autores pode variar numericamente, mas todas representam uma quantidade assustadora da presença do câncer oral e, com maior concentração, isto é, dois terços, ocorrendo em países em desenvolvimento.¹³⁴

Na década de 90, autores afirmavam que o câncer de boca representa uma das poucas formas de neoplasias malignas cuja incidência estava crescendo, tanto em diversos países desenvolvidos^{31,88,120} quanto em países em desenvolvimento.^{12,89,104}

A faixa etária também foi avaliada em diferentes estudos. Em Connecticut, EUA, no período de 1935 a 1985, foi verificada diminuição da incidência de câncer de boca somente para o sexo masculino e na faixa etária acima de 79 anos.³¹ A etiologia de câncer de boca tem sido estudada por vários pesquisadores em diferentes países.⁶⁹

Avaliações mais recentes no Brasil, segundo Carvalho, em 2003, a incidência de câncer **continua** crescendo.²⁷ Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimou-se, para o ano de 2006, no Brasil, 472.050 novos casos de câncer, sendo que 13.470 desses teriam acometido a cavidade bucal sendo que o câncer de boca é o oitavo de maior incidência dentre os cânceres. Posiciona-se como o 7º câncer mais incidente em homens e o 9º em mulheres. A cada ano surgem mais de dez mil novos casos. Os dados estatísticos do INCA ainda indicam que cerca de 3% a 5% dos pacientes portadores de neoplasias na região de cabeça e pescoço irão a óbito logo após o diagnóstico da doença.¹⁹

Na 9ª Região Administrativa do Estado de São Paulo, estimativa de câncer de boca, no triênio 1979 a 1981, mostrou que do total 80,9% eram do sexo masculino e 19,1%, do sexo feminino,¹²⁶ **confirmando que a** diferença entre gêneros é constatada praticamente em todos os estudos sendo a incidência de câncer de boca maior no sexo masculino que no feminino.

Outro enfoque de estudos sobre câncer de boca é a mortalidade por este agravo.

As pesquisas em saúde oral e dental nos Estados Unidos têm como prioridade as doenças que apresentam prevalência baixa, mas com alta mortalidade, como é o câncer de boca.⁴⁷

Utilizando o banco de dados da Organização Mundial de Saúde, no período de 1980 a 1999, La Vecchia e colaboradores, com o objetivo de verificar a tendência da mortalidade por câncer oral em 27 países da Europa, constataram que na maioria dos países do oeste europeu houve uma tendência de declínio desde 1980, embora ainda persistisse a tendência de crescimento na Bélgica, Dinamarca, Grécia, Portugal e Escócia. Também foram observadas estas mesmas tendências na região central e leste europeu até a metade dos anos 90, tendo taxa excessivamente alta na Hungria (20,2 por 100.000 habitantes em todas as idades e, 51,4 entre 35-64 anos), Eslováquia, Eslovênia, e Federação Russa. Considerando que na França a taxa de mortalidade do período de 1980 a 1984 era muito alta, 15,66 por 100.000 habitantes, entre os homens, neste país ocorreu a maior diminuição desta taxa por câncer oral ou de faringe, tendo tido uma diminuição de 20,63% de 1984 a 1994 e 13,52% de 1994 a 1999. Na Espanha o percentual de aumento foi o maior, correspondendo a 50,22%, mas a taxa de mortalidade no período inicial era bem menor que na França, sendo de 4,62 por 100.000 habitantes de 1980 a 1984, aumentando para 6,70 de 1995 a 1999, continuando a ser menor que da França no mesmo ano.⁷⁹

Os mesmos autores mostram que há enorme discrepância entre taxas de mortalidade entre os gêneros, tais como: no período de 1995 a 1999, na Hungria 20,21 por 100.000 habitantes entre os homens e 2,58 entre as mulheres e, respectivamente, em Portugal, 6,79 para 0,75; França, 10,75 para 1,27; Finlândia, 2,24 para 0,92 e, na União Européia, 5,81 no sexo masculino e 1,08 no sexo feminino.⁷⁹

O Registro Central de Câncer da Carolina do Norte, EUA,²⁴ em 18 meses de seguimento, de 1987 a 1990, observou 252 óbitos em 961 pacientes brancos com câncer bucal e 100 óbitos desta localização em 311 pretos.

Biazevic¹¹ observou uma tendência crescente da mortalidade por câncer de boca e orofaringe na cidade de São Paulo, Brasil, de 1980 a 2002, com uma taxa de crescimento anual de 0,72%. Responsável, por mais de um terço desses óbitos, o câncer de língua foi a categoria com mortalidade mais elevada. Câncer de lábio, gengiva e área retromolar apresentaram tendência decrescente, enquanto de orofaringe e partes não especificadas da boca sofreram incremento de mortalidade.

Em 2006, Boing et al.¹⁴ apresentaram resultados de estudos sobre mortalidade por câncer oral nas cinco regiões geográficas do Brasil no período de 1979 a 2002, a mortalidade por câncer de faringe cresceu tanto em homens como em mulheres, enquanto que a mortalidade por câncer oral se mostrou estável em ambos os sexos. A mortalidade por câncer de lábio, língua, bochecha assoalho da boca, palato e tonsils apresentaram uma significativa diminuição neste período, e a mortalidade por câncer na região orofaringe, hipofaringe e faringe aumentou significativamente. A taxa de mortalidade por câncer oral e de faringe são mais altas na Região Sul e Sudeste do Brasil do que nas outras regiões.

A procura de fatores de risco, identificando as causas do aumento de incidência de câncer de boca, tem levado ao desenvolvimento de muitas pesquisas e os fatores mais frequentemente relacionados são fumo e álcool.^{42,77,92,93,109,124,128,136}

Vários outros estudos apresentam que cigarro e bebida já têm praticamente a comprovação de sua influência na incidência de câncer oral,^{49,53,84,90,91,97} embora, não tenham sido considerados fator prognóstico, por

não ter sido detectada associação estatisticamente significativa entre estas variáveis e a sobrevivência do paciente.^{9,45,116}

Kásler⁷³ afirma que a Hungria está em segundo lugar de mortalidade feminina por câncer na Europa encontrando alta da relação entre tabaco e câncer oral e de pulmão.

Foi observado que em 32 países europeus há relação entre bebida e câncer de boca e faringe, e havendo associação que varia de acordo com o teor alcoólico de cada tipo de bebida; assim, whisky apresentou maior risco relativo quando comparado com cerveja e vinho.⁷⁸ Associação entre restauração dental e carcinoma de língua também foi estudada.⁸⁷

Um estudo caso-controle realizado em três diferentes áreas metropolitanas, São Paulo (Sudoeste), Curitiba (Sul), Goiânia (Centro-Oeste), concluiu serem fumo e álcool fortes fatores de risco.⁵⁵ No Brasil, o alto consumo de cigarros, tanto por adultos quanto por jovens, possivelmente tem repercussões na saúde da população e isso foi mostrado pelo Instituto Nacional de Câncer,²⁰ numa estimativa para 1999, o risco de morrer de câncer de boca seria 30 vezes maior entre os fumantes em relação aos não-fumantes, e o cigarro está ligado à origem de tumor maligno de nove órgãos (boca, laringe, pâncreas, rins, bexiga, estômago, pulmão, colo de útero e esôfago). De acordo com Franco et al.,⁵⁵ o risco de desenvolvimento de câncer em indivíduos que fumam cigarros industrializados é 6,3 vezes maior do que em não fumantes.

Estudos de coorte têm mostrado que a incidência de câncer bucal aumentará no futuro em muitos países industrializados da Europa e a principal razão é ainda ser desconhecida a sua patogenia.¹⁰¹

Wray e McGuirt,¹³⁶ em 1993, verificaram em 128 pacientes com carcinoma de boca que todos eram fumantes e não apresentavam exposição a outros fatores carcinogênicos. Chamam a atenção que 78% fumaram durante

40 anos ou mais e, destes, 42% apresentavam suas lesões classificadas em estadiamento T₃ ou T₄ e em 30% havia metástases cervicais. Após 3 anos, 47% dos pacientes estavam vivos e após 5 anos 37%. Já naquela época era enfatizada a necessidade de um programa de prevenção contra o vício de fumar voltado aos jovens, evitando, assim, futuros pacientes com câncer bucal.

Em Montevideu, no Uruguai, pesquisa tipo caso-controle, feita pelo Instituto de Oncologia durante 1988 a 1992, em 246 casos e 253 controles do sexo masculino, mostrou que fumar tabaco e ingerir bebida alcoólica são os principais fatores de risco; entretanto, o consumo de carne salgada esteve associado ao câncer bucal e da orofaringe, quando controladas as variáveis fumo e álcool.⁴³

Na década de 90, a associação do consumo de mate, café e chá com câncer do aparelho digestivo superior foram avaliados na Região Sul do Brasil e não houve evidências estatísticas da associação com a ingestão de café e chá, mas, na procura de associação com consumo de mate, persistiu o risco acima do esperado, mesmo após terem sido ajustados os fatores de confundimento, principalmente para câncer bucal. A estimativa do Risco Relativo (RR) foi igual a 1,9 e o respectivo intervalo de 95% de confiança situou-se entre 1,1 e 3,3.¹⁰⁵

A existência de uma suscetibilidade familiar para o câncer bucal tem sido discutida. Assim, no Centro Regional de Câncer, em Trivandrum, na Índia, em 1995, foram desenvolvidos estudos para analisar a genealogia dos pacientes com câncer bucal, sendo constatado que o câncer bucal tende a se agregar em famílias.^{4,5}

Outro enfoque dos estudos sobre o câncer é avaliar a sobrevida dos pacientes portadores desta moléstia.

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, CDC, a cada ano mais de 30.000 novos casos de câncer de cavidade oral e faringe são

diagnosticados e mais de 8.000 mortes ocorrem por câncer oral. A taxa de sobrevida para esses casos de câncer está em torno de 50%.^{28,30}

Em um estudo de revisão de 20 anos na literatura sobre assoalho da boca, 1971 a 1991, Hicks afirma que a taxa de sobrevida de 5 anos foi de 95% em pacientes classificados em estágio clínico I da doença, diminuindo para 86%, 82% e 52% em, respectivamente, estágios II, III e IV.⁶⁴

Segundo Gomez et al.,⁵⁹ em estudo realizado em 83 pacientes atendidos no Departamento de Cirurgia do Instituto Bergonié e do Departamento Maxilofacial e Cirurgia Plástica do Centro Universitário Hospitalar, ambos em Bourdoux, França, num período de 11 anos, de janeiro de 1985 a dezembro de 1996, a taxa de sobrevida acumulada em pacientes que apresentaram recorrência foi de 47,3% em 1 ano e 18,8% em 5 anos.

Em Taiwan foi desenvolvida uma pesquisa retrospectiva em 703 casos de carcinoma espinocelular de boca, no período de 1985 a 1996, para identificar associação entre variáveis pelo método de Kaplan-Meier, e análise de sobrevida dos pacientes pelo modelo de riscos proporcionais. A taxa de sobrevida de 5 anos está associada com o estadiamento clínico no momento do diagnóstico da doença. A taxa de sobrevida dos pacientes tratados de 1985 a 1991, em estágio I foi de 72%, em estágio II foi de 38,9%, em estágio III foi de 26,7% e, em estágio IV, foi de 11,8%. A maioria dos pacientes (49,2%) estava em estágio III da doença e a principal localização de ocorrência foi a mucosa bucal (37,4%). Esses pacientes tinham o hábito de fumar betel e/ou cigarros e/ou consumir bebida alcoólica.³²

O progresso na sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, nos anos 90, foi averiguado em estudos realizados na Universidade de Liverpool, Inglaterra, em 2.738 pacientes atendidos no Departamento de Odontologia de 1963 a 1989, e em 717, de 1990 até 1997. A sobrevida atuarial em 5 anos após tratamento do câncer de boca, para os casos tratados antes de

1990, foi de 54%, enquanto que, para os tratados após 1990, foi de 60%, tendo sido detectada diferença estatisticamente significativa.⁷¹

Um estudo na mesma época, entre 1963 e 1989, na Universidade de Liverpool, apresentou o efeito da idade na sobrevida de 2.647 pacientes com câncer na boca, orofaringe, laringe e hipofaringe. Os resultados mostraram que a taxa de sobrevida em pacientes de 30 a 70 anos era de 54% e para os mais velhos, 44%.⁷⁰

Rao et al.,¹¹⁰ em um estudo de 1970 casos de câncer de boca, em Mumbai, na Índia, estimaram taxa de sobrevida de 5 anos pelo método de Kaplan-Meier, para lábio inferior (pacientes que se submeteram somente à cirurgia) igual a 47,8%, para língua, em 24,02%, para assoalho da boca, 23,4%, para retromolar, 27% e palato duro, 34,4%.

Um estudo para verificar a tendência de câncer de boca e faringe, no período de 1973 a 1987, mostrou que as taxas de sobrevida relativas a 5 anos são diferentes entre as raças, pois está diminuindo a mortalidade entre os brancos e aumentando entre os negros. Detectaram diferença entre os sexos, mas esta tem se apresentado menor do que a existente entre pretos e brancos.^{48,102}

Em estudo realizado em 162 pacientes com câncer de assoalho bucal, na Universidade de Kentucky, Lexington, seguidos de 1962 a 1987, verificou-se que 56,1% deles faleceram em decorrência da doença, no período de 5 a 10 anos. Considerando os pacientes de um modo geral, sem classificá-los segundo estadiamento clínico ou tipo de tratamento, a taxa de sobrevida dessa coorte, estimada por meio do estimador produto limite de Kaplan-Meier, foi de 71%, em 2 anos, e de 48%, para 5 anos.³⁴

A relação entre sobrevida e estadiamento clínico do paciente no momento do diagnóstico tem sido contatada em diferentes estudos.

Na Espanha, foi feito um seguimento de 1.355 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, diagnosticados e tratados no Hospital das Clínicas da Universidade de Barcelona entre 1973 e 1993, sendo a cura observada em 5 anos. A maior taxa (80%) ocorreu para a glote (254 pacientes), seguida de 70% para a supraglote (615 pacientes), 45% para a boca (280 pacientes), 30% para a nasofaringe, 25% para a orofaringe e 20% para a hipofaringe. A principal meta deste estudo de seguimento longo foi verificar a relação entre a sobrevida e cura com localização primária e o estágio da doença, pois, em geral, a taxa de cura está relacionada ao estágio clínico do tumor. Neste estudo, dos casos de câncer de boca, 13,9% estavam no estágio I, 27,5% no estágio II e 58,6% nos estágios III e IV. Observou-se também, que as mortes por recidivas ocorreram durante os três primeiros anos após o diagnóstico.⁶⁰

Pesquisa realizada por Biazolla,⁹ em 1996, em 558 pacientes com câncer de assoalho bucal, admitidos no Hospital A. C. Camargo, em São Paulo, Brasil, estimou, em pacientes classificados no estágio I, taxa de sobrevida em 5 anos de 46,5%; entre os classificados em estágio II, de 49,1%; naqueles em estágio III, 42,8% e aqueles em estágio IV, 19,4%.

Na Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp, foi desenvolvido um estudo retrospectivo em pacientes atendidos no período de 1980 a 1995, avaliando a sobrevida de 177 pacientes. A probabilidade de sobrevida acumulada em 5 anos, foi de 95,56% nos pacientes em estágio I e 17,44% nos pacientes em estágio IV. Também foi constatada a significância do efeito do estadiamento clínico inicial e da localização anatômica dentro da boca no prognóstico da doença.¹²⁵

Portanto, estudos, em todo mundo, procuram analisar o câncer de boca sob vários aspectos, como, métodos de diagnósticos,⁹⁹ tipos de terapia,⁹⁸ tipos histológicos;¹⁰⁶ sub-localização do tumor na boca,^{34,37,60,107} sendo que em quase todos os estudos se verificou que no lábio é onde há maior ocorrência;

distribuição por faixa etária,^{10,42,46,68} sendo verificado que é mais freqüente em pessoas com mais de 40 anos; sexo,^{54,96} e que a maior ocorrência é em pacientes do sexo masculino e, também se estuda a relação da doença com qualidade de vida e aspectos psicológicos do paciente.^{13,117}

A prevenção e a conscientização dos cirurgiões dentistas como um dos responsáveis no diagnóstico precoce ainda não atingiu o patamar desejado.

Vinte anos atrás, Loro⁸⁶ já afirmava que o cirurgião dentista é responsável pela prevenção e diagnóstico precoce das doenças malignas de boca, ressaltando a importância de sua atuação em tais procedimentos. No início do 2º milênio, esta afirmativa ainda persiste, e ainda continua a necessidade de conscientização destes profissionais para esta tarefa. Vidal et al.¹³² e Reibel¹¹³ enfatizam o papel do cirurgião dentista no tratamento deste tipo de doença que é particularmente grave, principalmente, porque, segundo Scully e Porter,¹¹⁸ a maioria dos casos geralmente é diagnosticada tardiamente.

Alguns países promovem programas de educação para prevenção, não só para a população, mas para os profissionais de odontologia, tanto para aprimorar a capacidade de diagnóstico como para a própria educação no sentido de valorizar a necessidade de evitar o hábito de fumar o qual, ainda está presente nestes profissionais.⁸⁵

No Texas, foi realizado levantamento para avaliar o nível de conhecimento e interesse pela prevenção em dentistas. Quando se perguntou se eles faziam o exame para prevenção de câncer, 86% afirmaram que não o realizavam regularmente, e destes, 22% afirmaram não haver tempo durante o exame clínico.⁴⁵

Em 2000 foi publicado um artigo com o intuito de fornecer conhecimentos básicos de câncer oral, “ABC da saúde oral”.¹¹⁸

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em colaboração com Lance Armstrong Foundation envolvendo diferentes níveis de

profissionais vêm desenvolvendo pesquisas para identificar e priorizar as necessidades dos pacientes com câncer dentro de um contexto de saúde pública. National Action Plan pode ser utilizada por agências governamentais, privadas e organizações não lucrativas ou por iniciativas individuais. Estimula toda ação para melhoria da qualidade de vida de milhões de americanos que vivem com doentes ou são portadores de câncer.¹¹

O registro de câncer no Brasil vem sendo aprimorado com a criação pelo Ministério da Saúde no Brasil através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e do Instituto Nacional do Câncer de um sistema de controle de arquivos hospitalares (CACON) tentando centralizar os dados de todo o país. Através da Portaria GM/MS nº 2.439/GM, de 08 de dezembro de 2005, que institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão do SUS.¹⁸

Esta portaria define as Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia e suas aptidões e qualidades.

Atualmente, o objeto de estudo que se apresenta ainda desconhecido é o tempo entre a detecção da lesão e o início do tratamento, isto pode ser por demora na procura de um profissional de saúde ou por falta de diagnóstico de câncer por despreparo desse profissional ou ainda, por falta de estrutura para o atendimento imediato. Costa e Migliorati³⁶ relataram, em uma pesquisa com 15 pacientes, que a variação do tempo decorrido entre o primeiro sinal ou sintoma detectado pelo paciente até o início do tratamento variou de 18 dias até 10 anos. Este atraso na procura do profissional e conseqüentemente, do

diagnóstico e tratamento, é um dos fatores que prejudicam a evolução da doença.^{2,3}

Vários estudos^{4,12,15,40,67,82,108,115,121} anteriores a 2000 têm o objetivo de mostrar a necessidade de prevenção deste agravo.

Prevenir câncer significa não só evitar os fatores de risco, como é preciso enfatizar a necessidade do diagnóstico precoce, pois a probabilidade de um tratamento que prolongará a sobrevida do paciente será muito maior se este estiver em estágio inicial da doença.

2 JUSTIFICATIVA

Em 1991, em Araçatuba, foi criado o Centro de Oncologia Bucal (COB), uma Unidade Auxiliar da Faculdade de Odontologia de Araçatuba-Unesp, que se tornou referência para câncer de cabeça e pescoço na 9ª Região Administrativa do Estado de São Paulo. A avaliação deste serviço se faz necessária para nortear o bom desempenho em sua continuidade na luta contra o câncer. O Serviço de Arquivo e Estatística com banco de dados alimentado e constantemente atualizado, nos últimos 5 anos, tem desenvolvido seu papel com a ajuda de estagiários bolsistas, que visitam os pacientes que não retornam há mais de um ano, incentivando-os a não abandonar o tratamento.

Uma análise dos 10 primeiros anos do Centro de Oncologia Bucal dará parâmetros de comparação para os anos subseqüentes.

3 OBJETIVO

Estimar as probabilidades acumuladas de sobrevida dos pacientes diagnosticados e/ou atendidos com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço nos 10 primeiros anos, do Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Unesp, desde 1991 a 2000.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Segundo a União Internacional Contra o Câncer¹²⁹ (UICC), entre os tumores da cabeça e do pescoço estão incluídas as seguintes localizações anatômicas:

- Lábio, Cavidade oral
- Faringe: Orofaringe, Nasofaringe, Hipofaringe
- Laringe
- Seios maxilares
- Cavidade Nasal e Seios etmoidais
- Glândulas salivares
- Glândula Tireóide

Dentre essas classificações da UICC, optou-se para fazer parte do presente estudo os tumores da Cavidade oral, Orofaringe, Hipofaringe e Laringe, que são os casos diagnosticados com carcinoma espinocelular no Centro de Oncologia Bucal – FOA-Unesp.

Neste estudo foi feito o desmembramento de duas sub-localizações anatômicas da cavidade oral, língua e assoalho bucal, pelo interesse de se verificar o comportamento da sobrevida isoladamente em cada uma delas.

Os tumores de lábio não entraram no estudo por terem um comportamento muito diferente e principalmente os de lábio inferior, com uma estimativa de sobrevida muito maior do que as demais localidades.

A nasofaringe, pertencente à localização anatômica Faringe não entrou no estudo porque não eram diagnosticados como carcinoma espinocelular. Portanto, da faringe entraram no estudo, hipofaringe e orofaringe.

Também não entraram no estudo, os pertencentes às localizações Seios Maxilares, Cavidade Nasal e Seios Etmoidais, Glândulas Salivares e Glândula Tireóide por não serem carcinoma espinocelular.

Segundo o critério de “Classificação de Tumores Malignos” (TNM), define a Cavidade Oral entre as seguintes classificações do Código Internacional de Doenças (CID-O) C00 a C06.²⁰

As sub-localizações anatômicas são classificadas como:

Cavidade oral (C02-C06), subdividida em:

1. Mucosa oral

i) Mucosa do lábio superior e inferior (C00.3,4)

ii) Mucosa da bochecha (mucosa jugal) (C06.0)

iii) Áreas retromolares (C06.2)

iv) Sulcos buco-alveolares, superior e inferior (vestíbulo da boca)
(C06.1)

2. Gengiva, alvéolos superiores (rebordo alveolar superior) (C03.0)

3. Gengiva, alvéolos inferiores (rebordo alveolar inferior) (C03.1)

4. Palato duro (C05.0)

5. Língua

i) Superfície dorsal e bordas lateral anterior às papilas valadas (dois terços anteriores) (C02.0, 1, 3)

ii) Superfície ventral (inferior) (C02.2)

6. Assoalho da boca (C04)

Orofaringe (C01, C05.1, 2, C09.0, 1, 9, C10.0, 2, 3), subdividida em:

1. Parede anterior (área glosso-epiglótica)

(i) Base da língua (posterior às papilas valadas ou terço posterior)
(C01)

(ii) Valécula (C10.0)

2. Parede lateral (C10.2)

(i) Amígdala (C09.9)

(ii) Fossa amigdaliana (C09.0) e pilar amigdaliano (facial) (C09.1)

(iii) Prega glossopalatina (pilares amigdalianos) (C09.1)

3. Parede posterior (C10.3)

4. Parede superior

(i) Superfície inferior do palato mole (C05.1)

(ii) Úvula (C05.2)

Hipofaringe (C12, 13), subdividida em:

1. Junção faringo-esofageana (região pós-cricóidea) (C13.0): estende-se desde o nível das cartilagens aritenóides e pregas de conexão até a borda inferior da cartilagem cricóide, formando, assim, a parede anterior da hipofaringe.

2. Seio piriforme (C12.9): estende-se da prega faringoepiglótica até o limite superior do esôfago. É delimitado lateralmente pela cartilagem tireóide e medialmente pela superfície da hipofaríngea da prega ariepiglótica (C13.1) e pelas cartilagens aritenóide e cricóide 3. Parede posterior da faringe (C13.2): estende-se desde o nível superior do osso hióide (ou assoalho da valécula) até o nível da borda inferior da cartilagem cricóide e do ápice de um seio piriforme ao outro.

Laringe (CID-O C32.0, 1, 2, C10.1) subdividida em:

1. Supraglote (C32.1)

(i) Epiglote supra-hióidea (incluindo extremidade, superfícies lingual (anterior) (C10.1) e laríngea)

(ii) Prega ariepiglótica, face laríngea

(iii) Aritenóide

(iv) Epiglote infra-hióidea

(v) Bandas ventriculares (falsas cordas)

- 2. Glote (C32.0)
 - (i) Cordas vocais (verdadeiras)
 - (ii) Comissura anterior
 - (iii) Comissura posterior
- 3. Subglote (C32.2)

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A coorte foi formada por pacientes com diagnóstico de câncer das seguintes partes anatômicas: 1. boca (cavidade oral excluindo lábio); 2. língua; 3. assoalho da boca; 4. orofaringe; 5. hipofaringe e 6. laringe.

Todos os casos estão confirmados histopatologicamente com carcinoma espinocelular, atendidos no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP, no período de 1991 a 2000. A coorte foi seguida até 31 de dezembro de 2005.

4.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Estudo de coorte retrospectivo em paciente diagnosticados com carcinoma espinocelular das regiões descritas em 4.1.

O estudo foi inicialmente descritivo, levando a formulação de hipóteses de associação entre as variáveis e o agravo. Posteriormente, por meio de tábuas de vida, foi feito um estudo de seguimento da coorte.⁸¹ Foram verificados, até 31 de dezembro de 2005, os eventos possíveis de ocorrer com os componentes da coorte, isto é, **falhas** (óbitos cuja causa básica foi o câncer bucal), **censuras** (mortes por outras causas básicas ou perdidos de observação e **sobreviventes**, pacientes vivos no final do estudo). Estas censuras foram assumidas como sendo aleatórias e do tipo I, pois há uma data limite pré-

estabelecida para o final do estudo, mas a entrada dos dados não foi uniforme, isto é, nem todas as unidades observadas entraram na mesma data.^{35,38,75}

4.3 FONTE DE DADOS

O levantamento de dados foi realizado em prontuários do Centro de Oncologia Bucal da FOA-Unesp e os casos confirmados referem-se a diagnósticos ocorridos no período de 1991 a 2000, baseados em laudos anatomopatológicos. No caso de constar informação da morte do paciente no prontuário, a respectiva declaração de óbito foi analisada para confirmar a causa básica da morte e a data de sua ocorrência. Caso não houvesse informação sobre óbito, foi realizada visita domiciliar, para conhecer o estado do paciente (se vivo ou morto) até 31 de dezembro de 2005. Caso o paciente tivesse morrido, foi solicitada a declaração de óbito, na própria família ou nos Cartórios de Registro Civil, para serem confirmadas a data e a causa básica da morte como também foi realizada a busca nos arquivos dos cemitérios das cidades da região e nos arquivos da Fundação SEADE.

4.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis do estudo foram as existentes nos prontuários, nas declarações de óbito, e em questionários utilizados nas entrevistas.

As variáveis, sua definição e respectivas categorias foram:

Idade no primeiro diagnóstico de câncer de boca: **calculado a partir da data de nascimento e do primeiro diagnóstico de câncer de boca.**

Sexo: **masculino e feminino.**

Naturalidade: **município onde nasceu.**

Residência: **local da residência.**

Localização anatômica do tumor: **localização do tumor na boca.**

Tratamento: **cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou combinações destes.**

História familiar de câncer: **presença em pais, avós, irmãos, tios, primos etc.**

Estadiamento clínico, no momento do diagnóstico: **T,N,M e Estádio Clínico.**

Hábito de beber: **se o paciente apresentava ou apresentou, no passado, hábito de beber e o tempo do hábito (utilizando o critério de cruces).**

Vício de fumar: **se o paciente fumava ou fumou, no passado e o tempo do vício de fumar (utilizando o critério de cruces).**

Óbito (Falha): **se o paciente foi a óbito: (Sim/Não), data e causa básica da morte.**

Perdido de observação (censura): **data do último contato com o paciente.**

Admitiu-se previamente 12% de casos perdidos para a realização da pesquisa.

4.5 MÉTODOS

4.5.1 Banco de Dados

O Centro de Oncologia Bucal possui um Serviço de Arquivo e Estatística e procura manter o arquivo de dados dos pacientes atualizados e com constante busca de informações de pacientes que deixam de retornar a esse centro para acompanhamento. Esta atividade é realizada por estagiários da Disciplina de Bioestatística e Informática aplicada à Odontologia, com bolsa CNPq-PIBIC ou Proex (Pró-Reitora de Extensão à Comunidade).

4.5.2 Método Propedêutico e Dinâmica de Atendimento.

No momento da matrícula do paciente na Faculdade de Odontologia de Araçatuba, é aberto um prontuário único onde são anotados todos os dados referentes ao seu agravo, tratamento, intercorrências e evolução.

Na obtenção da história clínica, o paciente é entrevistado para serem conhecidos antecedentes de tabagismo e etilismo, doenças progressas e comportamento dos diversos órgãos e sistemas do corpo.

São considerados tabagistas os indivíduos que fumaram regularmente durante alguma época da vida, mesmo os que abandonaram o vício de fumar. A classificação é feita de acordo com a quantidade de tabaco consumida diariamente, usando-se, para tal, o sinal (+), onde cada (+) equivale a dez cigarros industrializados de papel diários, dois cigarros manufaturados de palha por dia, dois charutos ou dois cachimbos, por dia. Esta classificação varia de (+) a (++++).¹¹¹

O etilista em qualquer época da vida também foi classificado de (+) a (++++), de acordo com a quantidade diária consumida de bebida alcoólica, obedecendo ao seguinte critério: + para cada dose de bebida destilada (50-100ml) ou 1 garrafa de cerveja (600ml) ou meia garrafa de vinho (350-375ml).¹¹¹

Todos os pacientes deste estudo, que confirmaram ter o vício fumar ou beber, já o possuíam há mais de 10 anos.

4.5.3 Estádio Clínico

Os prontuários foram analisados e, o estadiamento do tumor foi estabelecido de acordo com as normas de classificação das neoplasias malignas, preconizadas pela União Internacional de Controle do Câncer - UICC.¹²²

A complementação das informações do banco de dados foi conseguida através das entrevistas aos pacientes ou seus familiares e das declarações de óbitos localizadas nos Cartórios de Registro Civil da região e arquivos da Fundação SEADE.

Para a determinação do estadiamento clínico dos casos, foi feita a classificação, adotando-se os critérios em vigência, propostos pela U.I.C.C. – TNM,¹²² cuja classificação define a gravidade da doença, analisando três parâmetros:

- 1º) T - Extensão da neoplasia primária.
- 2º) N - Grau de comprometimento de linfonodos regionais.
- 3º) M - Metástase à distância.

4.5.4 Análise Estatística

Para as variáveis quantitativas foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão; para as variáveis qualitativas, para avaliar a relação entre cada variável e a condição final do estudo, óbito ou censura, inicialmente foi verificada a associação entre elas.⁷⁵ Após esta etapa, foram realizadas análises de sobrevida, iniciando-se com a construção das tábuas de sobrevida atuarial. A análise de sobrevida foi realizada por meio do estimador produto limite de Kaplan-Meier para avaliar, dentre as variáveis de estudo, quais foram os fatores prognósticos mais significantes para o óbito. A comparação entre as curvas de probabilidades acumuladas foi feita utilizando o teste *Log-Rank*. O tempo de sobrevida, variável resposta, foi analisado em dias, evitando desta forma, a ocorrência de empates, que impossibilitaria esta forma de análise.^{38,72,81}

A data inicial considerada para a análise de sobrevida até o óbito foi a do primeiro diagnóstico de câncer de boca.

Foram consideradas censuras:

1. os pacientes vivos em 31 de dezembro de 2005, data final de fechamento;
2. os pacientes que foram perdidos de observação (não foram encontrados para entrevista, nem, tampouco, encontrados seus atestados de óbito com familiares ou em Cartórios de Registros ou no Banco de Dados da Fundação SEADE, até a data do final do estudo;
3. os pacientes com óbito por causas não relacionadas direta ou indiretamente ao câncer de boca.

As características foram categorizadas e, posteriormente, cada uma dessas variáveis foi analisada fazendo-se a relação das demais categorias com aquela considerada basal. Quando havia categorias com forças de mortalidade muito próximas, estas foram agrupadas, constituindo-se em um novo rearranjo de categorias para cada uma das variáveis. Com isso, foi possível ajustar um Modelo de Regressão de Cox.²⁸ Foi feita a análise dos resíduos padronizados de Schoenfeld.

As variáveis com as respectivas categorias finais para análise de regressão múltipla, foram:

ESTÁDIO: I= 0, II =1, III = 2, IV = 3

BEBIDA: não bebe ou bebe + = 0, bebe ++ = 1, bebe +++ ou bebe ++++ = 2

FUMO: não fuma = 0, fuma + = 1, fuma ++ = 2, fuma +++ ou fuma ++++=3

LOCALIZAÇÃO: boca = 0, língua =1, assoalho bucal = 2, orofaringe e hipofaringe = 3, laringe =4.

FAMÍLIA: mãe e pai sem doença = 0, mãe ou pai com câncer = 1, irmãos com câncer = 2

COR: branca = 0, não branca = 1(Morena, Parda), amarela = 2

T : T₁ = 0; T₂/T₃ = 1; T₄ = 2; T_x = 3

N : sem presença de linfonodos = 0 ; com presença de linfonodos = 1 (N2, N2a, N2b, N2c); Nx = 2 (sem condições de avaliação)

M: sem metástase = 0 (M₀); com metástase a distância = 1(M₁); sem condições de avaliação = 2 (M_x).

Através da aplicação do modelo de regressão múltipla de Cox, coeficientes de regressão (β_j , sendo $j = 1, \dots, k$) foram estimados pelo método da verossimilhança parcial.³⁵

Para a definição do modelo somente foram analisadas as variáveis que apresentaram o valor de “p descritivo” até 0,25, no teste *Log Rank*.

O processo de modelagem foi iniciado com a covariável “Estadiamento Clínico” sendo incluída e testada no modelo uma a uma das variáveis (método “*Stepwise Forward*”). Se a sua inclusão indicou uma diferença estatisticamente significativa no nível de 5% do modelo em relação ao modelo anterior, e/ou melhorou significativamente a precisão do modelo e/ou foi variável de confusão para as variáveis existentes no modelo, esta se mantinha no modelo, caso contrário era descartada.⁷⁵

Como resultado final foram estimadas as razões das funções de risco (HR) para cada uma das variáveis constantes no modelo final; tais razões foram apresentadas como estimativas por ponto e por intervalo de 95% de confiança.

O Banco de Dados é continuamente alimentado e atualizado em um programa desenvolvido especialmente para o Centro de Oncologia Bucal da FOA-UNESP. No processamento e tabulação dos dados foi utilizado o programa computacional Epi Info 2000, versão 3.3; na obtenção das estimativas das taxas de sobrevida e para a decisão estatística, foi utilizado o programa computacional STATA.¹²³

4.5.5 Aspectos Éticos

Antes do início do trabalho de campo, houve aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia da UNESP. Na execução das várias etapas da pesquisa de campo foram observados e respeitados todos os requisitos e normas da Resolução CNS/196/96, garantindo todos os direitos dos pacientes e respectivos familiares, em relação ao uso e sigilo das informações.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DESCRIÇÃO DOS PACIENTES

Dos 582 pacientes diagnosticados e/ou tratados com câncer de cabeça e pescoço no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba de 1991 a 2000, sendo 77,3% do sexo masculino, foram selecionados 280 pacientes para este estudo, segundo os seguintes critérios: 1) ter diagnóstico de carcinoma espinocelular; 2) ser caso de Câncer de Boca, incluindo Área retromolar, Gengiva inferior, Gengiva superior, Mucosa oral, Palato duro e Vestíbulo da boca; 3) ser caso de Câncer de Língua; 4) ser caso de Assoalho da Boca; 5) ser caso de Orofaringe e Hipofaringe e, 6) ser caso de Laringe.

Deste modo, 280 pacientes que satisfizeram aos critérios de inclusão estabelecidos para o estudo, estão distribuídos por ano na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo o ano do diagnóstico. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

ANO	N°	%
1991	16	5,7
1992	12	4,3
1993	26	9,3
1994	29	10,4
1995	43	15,4
1996	39	13,9
1997	23	8,2
1998	42	15,0
1999	24	8,6
2000	26	9,3
TOTAL	280	100,0

Na casuística deste estudo, foi constatada uma maior proporção de casos no sexo masculino, sendo do total de casos, os masculinos corresponderam a 90,4%, isto é, 253 homens e 27 mulheres (9,6%). Embora este não seja um

estudo de incidência, mas de casuística de um serviço, a diferença de incidência entre os sexos já foi constatada por quase todos os pesquisadores.

Em um estudo realizado nos anos de 1979, 1980 e 1981, desta mesma região do Estado de São Paulo, a incidência de câncer de boca foi de 90,2% do sexo masculino e 9,8% do sexo feminino,¹²⁶ fato também relatado em outros trabalhos na literatura referentes a outros locais e países, isto é, apresentando maior incidência no sexo masculino.^{12,44,112,116}

Proporção similar foi encontrada em estudo realizado em 177 pacientes com câncer de boca tratados na Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Unesp, entre 1980 a 1995, quando foram encontrados 92,1% do sexo masculino versus 7,9% no sexo feminino.¹²⁵

Em outro relato de 58 pacientes diagnosticados com câncer de lábio inferior no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 1980 a 1989, 86,2% eram homens.¹¹⁶

Em Amsterdam, Holanda, entre 1972 e 1992, dos 184 pacientes diagnosticados com câncer de lábio inferior, 90,2% eram homens, verificando-se também grande diferença de incidência entre os sexos.⁴⁴

Na Espanha, pacientes com câncer de cabeça e pescoço, diagnosticados e tratados no Hospital das Clínicas da Universidade de Barcelona entre 1973 e 1993 em um seguimento de 1.355 pacientes com câncer, foi verificada uma razão do sexo masculino/feminino, de 20:1 na incidência considerando todas as localizações juntas. De 1985 a 1996 foram confirmados 703 casos de carcinoma espinocelular oral onde 659 eram do sexo masculino e 44 do sexo feminino, representando uma razão de 15:1, no Departamento de Patologia Oral e Maxilofacial de Taiwan.³²

O único relato encontrado na literatura apresentando distribuição semelhante entre homens e mulheres foi de Hansen et al., em 1993.⁶³

A Figura 1 apresenta a grande diferença de freqüência entre os sexos nesta população de estudo.

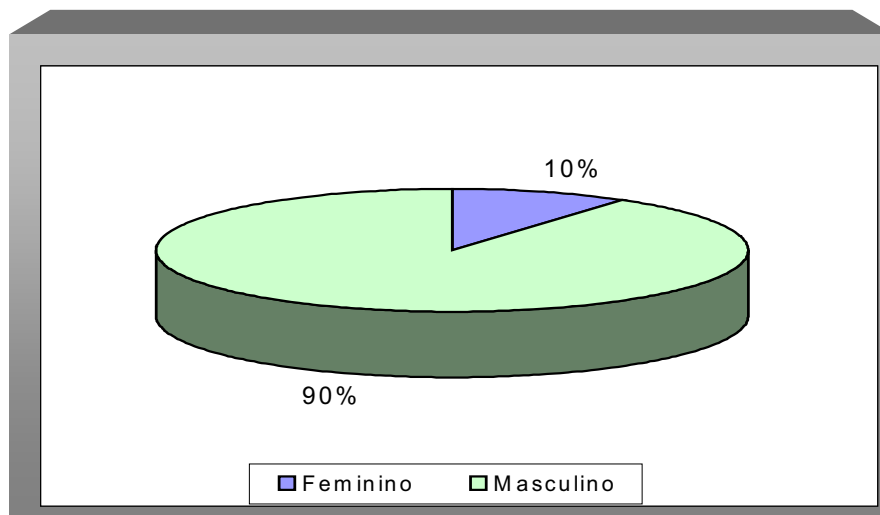


FIGURA 1 - Distribuição da proporção (%) de pacientes com carcinoma espinocelular, segundo o sexo. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

A variável raça, muitas vezes, expressa pela cor da pele, também difere muito, com grande concentração em pacientes brancos, resultado este, também encontrado por outros autores.^{12,50}

Este estudo continua apresentando baixa freqüência de pacientes da raça amarela, onde somente 4 casos foram diagnosticados com carcinoma espinocelular como no estudo realizado entre 1980 e 1995, nesta mesma região quando foram diagnosticados somente 2 pacientes com câncer de boca da raça japonesa, isto é, cor de pele amarela.¹²⁵ É importante salientar que na região de Araçatuba se encontra uma grande concentração de imigrantes japoneses e descendentes.

Também são de consenso comum que no Brasil há dificuldade de distinguir entre as denominações, pretos, negros, mulatos, morenos. Por este motivo na análise destes dados todos ficarão na categoria “não-brancos”.

As informações originais dos prontuários estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo raça. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

RAÇA	N°	%
Branca	199	70,5
Preta	21	7,7
Mulata	48	17,5
Amarela	4	1,4
Sem resposta	8	2,8
TOTAL	280	100,0

Em relação à idade dos pacientes, no momento do diagnóstico, a maior frequência de casos concentrou-se na faixa etária de 40 a 64 anos seguida de pacientes com 65 e mais anos (Tabela 3). Estes pacientes apresentavam idade média igual a 57,5 anos com desvio padrão de 12,3 anos, sendo que o paciente mais jovem tinha 23 anos e o mais velho, 93 anos. A idade mediana é 58 anos, indicando que 50% destes pacientes estavam com menos de 58 anos no início do tratamento no COB. A grande maioria dos pacientes tem 40 anos ou mais, correspondendo a 94,3% dos mesmos.

Concordando com estes dados, na literatura foi observada idade média dos pacientes com câncer de boca, na faixa dos 50 aos 60 anos, com a maior frequência em pacientes com idade mínima de 40 anos,^{70,78,110,112} embora existam pesquisas para a busca de casos de câncer em crianças em idade escolar.⁴¹

As idades foram agrupadas em faixas etárias e estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo idade. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

IDADE	Nº	%
20 — 40	16	5,7
40 — 65	189	67,5
65 e mais	75	26,8
TOTAL	280	100,0

Em relação às variáveis fumo e bebida (Tabela 4), o termo vício foi utilizado, neste trabalho, em relação aos pacientes que faziam uso do fumo, pois este ato é considerado costume prejudicial à saúde.⁵²

Um estudo realizado em homens de 45 a 64 anos, para verificar a incidência de câncer e exposição ao risco do fumo, em Porto Alegre, de 1978 a 1987, mostrou que a incidência de câncer de boca e faringe ocupava a segunda posição e o coeficiente padronizado pela população mundial foi igual a 269,7 por cem mil, sendo somente inferior ao do câncer de pulmão.⁷⁶

Uma triste observação deve ser feita. Embora já esteja definido o fumo como fator de risco para o câncer de boca, a produção da folha de tabaco tem crescido nas últimas décadas, tendo dobrado esta produção desde 1960. Segundo dados apresentados por Gupta (2003), o Brasil produziu um montante de 654.250 toneladas de folha de tabaco no ano de 2002, destacado como um dos maiores produtores como matéria prima, comercializado no mundo.⁶¹

Tabela 4 - Distribuição do Nº e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo vício de fumar. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

FUMO	Nº	%
Não fuma	5	1,8
Fuma +	20	7,0
Fuma ++	60	21,1
Fuma +++	94	33,0
Fuma ++++	53	18,6

Ignorado	48	16,8
TOTAL	280	98,2

Este problema é tão sério que os dados apresentados na tabela anterior merecem ser mais bem visualizados em um gráfico (Figura 2).

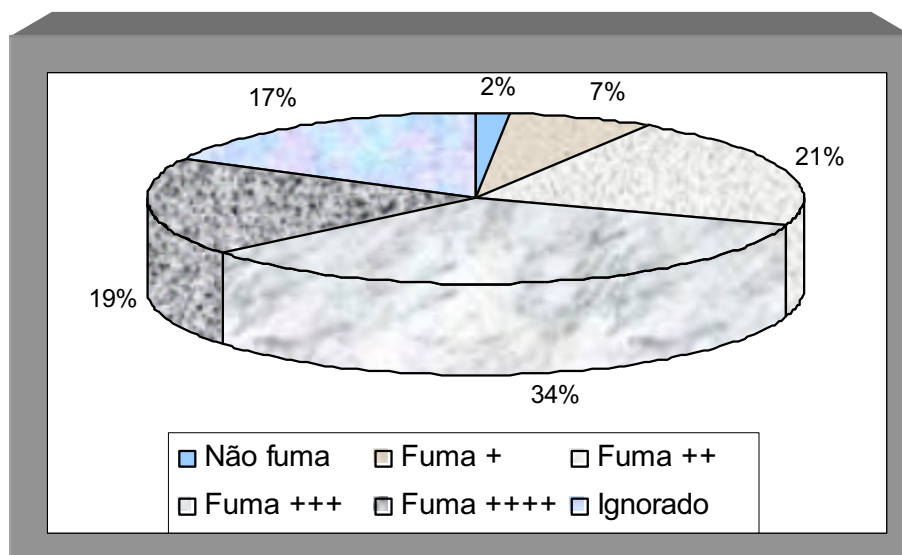


FIGURA 2 - Distribuição percentual dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo vício de fumar. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

Observa-se que a maioria dos pacientes apresentava o hábito de beber, isto é, bebia duas ou mais garrafas de cerveja ou 200 ml de bebida destilada diariamente (Tabela 5).

Embora não se tenha informação de 82 pacientes, mais de 50% dos que informaram apresentavam o hábito de beber no nível acima citado.

Tabela 5 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo consumo de bebida alcoólica. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

BEBIDA	Nº	%
Não bebe	5	1,8
Bebe +	38	13,6
Bebe ++	50	17,9
Bebe +++	63	22,5
Bebe ++++	42	15,0
Ignorado	82	29,3
TOTAL	280	100,0

Para o estudo de análise de sobrevida destes pacientes, foi necessário conhecer a situação de cada paciente na data final do estudo.

Os pacientes "perdidos de observação" foram aqueles em que não foi obtida a confirmação de estarem vivos em 31/12/2005, não tendo sido possível obter nenhum contato ou informação sobre o paciente.

O Serviço de Arquivo e Estatística do COB vem desenvolvendo o projeto de busca de pacientes que não retornam há mais de 1 ano no COB. Este projeto tem sido agraciado pela Proex (Pró-Reitoria de Extensão da Unesp) com bolsa para estagiários e auxílio para cobrir despesas com locomoção e alimentação.

Por este motivo, somado à colaboração da Fundação SEADE, a proporção de casos perdidos de observação foi de 8,5%. (Tabela 6), um percentual considerado muito bom para este tipo de análise.

Tabela 6 - Distribuição do Nº e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo a condição clínica do paciente em 31 de dezembro de 1997. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

CONDIÇÃO	Nº	%
Morto por câncer	178	63,6
Morto por outras causas	26	9,3
Vivo	52	18,6
Perdido de Observação	24	8,5
TOTAL	280	100,0

O número de pacientes que morreram em consequência de câncer de boca (causa básica) foi igual a 178; os outros 26 morreram por outras causas.

Os 52 pacientes vivos em 31 de dezembro de 2005, os perdidos de observação e os óbitos por outras causas constituem a modalidade censura neste estudo (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo condição final. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

CONDIÇÃO	N°	%
Morto	178	63,6
Censura	102	36,4
TOTAL	280	100,0

Embora este estudo não pretenda avaliar fatores de risco para a incidência de câncer bucal, mas sim fatores prognósticos, houve interesse em analisar a força da hereditariedade.

Em relação a alguns tipos de câncer e localização do tumor, a história familiar já é considerada forte fator de risco, como por exemplo, retinoblastoma e tumor de Willms, de localização renal, estudos estão mostrando que, para cada três casos, um é hereditário.²³

Nos casos específicos de cânceres de boca, estudos de hereditariedade ainda são tímidos, tanto para fatores de risco quanto para fatores prognósticos, porém, citações na literatura mostram haver possibilidade de existir suscetibilidade familiar.⁶

No presente estudo (Tabela 8), houve 77,5% de ausência de resposta quanto a este quesito, fazendo com que haja menor precisão do resultado.

Tabela 8 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular,

segundo casos de câncer na família. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

FAMÍLIA	Nº	%
Pai/Mãe	47	16,8
Irmão/Irmã	16	5,7
Sem Resposta	217	77,5
TOTAL	280	100,0

No estudo realizado entre 1980 e 1995 em pacientes atendidos e tratado na Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Unesp, também como a maioria, a cirurgia, como tratamento único ou associado a outro tratamento, em 66,7% dos casos. Em 28 casos não foram identificados tipos de tratamentos realizados. Também não foi possível saber se entre esses estariam casos sem possibilidade de tratamento e, já neste atual estudo, 5 pacientes foram diagnosticados como FPT, isto é, fora de possibilidade de tratamento pelo avanço da doença.

Neste atual estudo, em relação aos tipos de tratamentos aplicados nestes pacientes, a cirurgia isolada ou associada a outro tratamento foi o mais realizado, em 155 pacientes (55,4) (Tabela9).

Pacientes tratados fora do centro, corresponderam a 11, o que não foi mencionado no trabalho anterior, provavelmente por não ter sido realizado em um banco de dados de um único local específico como é o caso deste estudo realizado com pacientes do COB-FOA-Unesp.

Aqui, 9 casos sem tratamento, apresentados na Tabela 9, ocorreram por falha de registro no prontuário do paciente. Este é um dos grandes problemas de banco de dados, onde necessita a colaboração de todos os profissionais do centro no sentido de preenchimento de prontuário com assiduidade e clareza.

Tabela 9 - Distribuição do Nº e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo tratamento. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

TRATAMENTO	Nº	%
-------------------	-----------	----------

Cirurgia	48	17,1
CIR+Radioterapia	107	38,2
Radioterapia	88	31,4
Quimioterapia	8	2,9
FPT*	5	1,8
Sem tratamento	9	3,2
Tratado fora	11	3,9
Abandonou o tratamento	4	1,4
TOTAL	280	100,0

* FPT – Fora de Possibilidade de Tratamento

A distribuição dos pacientes segundo a localização anatômica do tumor mostra que a maior concentração se deu na orofaringe, correspondendo a 30,7%, com 86 casos, seguida por laringe, correspondendo a 21,8%, com 61 casos, boca (sem outras especificações) correspondendo a 16,5%, com 46 casos; assoalho bucal, correspondendo a 13,9%, com 39 casos; língua correspondendo a 11,4%, com 32 casos e hipofaringe correspondendo a 5,7%, com 16 casos de pacientes.

Estudos epidemiológicos^{56,60} têm mostrado que a prevalência em relação à localização anatômica da lesão na boca tem variado em diferentes partes do mundo.

Na revisão de literatura de 20 anos, Hicks Júnior et al. afirmam que as neoplasias de assoalho de boca são consideradas como das mais agressivas e potencialmente letais da cavidade oral. A proximidade com a mandíbula pode facilitar a rápida progressão da doença e dificultar o controle tanto local como regional desta lesão.⁶⁴

A literatura também aponta a língua, seguida do lábio, como as regiões anatômicas mais acometidas.⁵

No estudo realizado entre 1980 e 1995 em pacientes atendidos e tratados na Faculdade de Odontologia de Araçatuba-Unesp, as proporções de pacientes que foram a óbito segundo localização anatômica, apresentaram diferenças muito grandes, variando de 3,8% (lábio) a 90% (palato duro).¹²⁵ Naquele estudo foi incluído câncer de lábio que é de alta incidência, mas de baixa letalidade e, neste atual estudo esta localização não foi incluída.

Segundo o Registro Nacional de Patologia Tumoral do Ministério da Saúde no Brasil, no período de 1981/1985, o câncer de boca ocupava a oitava posição entre os demais tipos, representando 1,8% dos diagnósticos.²¹ Esta ordenação ainda se alterava quando eram incluídos os cânceres de lábio e língua.

Neste atual estudo, o menor percentual de óbitos por câncer, dentro de cada localização, foi entre os pacientes de câncer de laringe com 47,5% dos casos e os demais estiveram entre 60 e 71% (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo localização anatômica e condição final do paciente. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

LOCALIZAÇÃO	CENSURA		MORTO		TOTAL	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
Boca	15	32,6	31	67,4	46	100,0
Assoalho	12	30,8	27	67,5	39	100,0
Língua	12	37,5	20	62,5	32	100,0
Orofaringe	25	29,1	61	70,6	86	100,0
Hipofaringe	6	37,5	10	62,5	16	100,0
Laringe	32	52,5	29	47,5	61	100,0
TOTAL	102	36,4	178	63,6	280	100,0

As três categorizações que compõem o estadiamento clínico da neoplasia primária são analisadas de acordo com: a sua extensão (T), isto é, tamanho do tumor, presença de linfonodos regionais (N) e metástases à distância (M); estão apresentadas separadamente em cada região anatômica que está sendo enfocada neste estudo. As Tabelas 11, 12 e 13 apresentam esta distribuição.

Observou-se que na boca e assoalho bucal, a maior concentração foi de tumores classificados em T₄, correspondendo a, respectivamente, 52,2% e 46,2%.

O tumor diagnosticado precocemente, com classificação T₁, não ocorreu em nenhum caso de assoalho bucal.

Para todas as localizações, a menor proporção de casos foi T₁, estágio inicial do tumor.

Tabela 11 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo classificação do tamanho da neoplasia primária (T) e regiões anatômicas. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

REGIÃO ANATÔMICA	FREQ	T1	T2	T3	T4	TX	TOTAL
Boca	Nº	5	6	11	24	–	46
	%	10,9	13,0	23,9	52,2	–	100,0
Assoalho	Nº	–	11	8	18	2	39
	%	–	28,2	20,5	46,2	5,1	100,0
Língua	Nº	3	9	11	9	–	32
	%	9,4	28,1	34,4	28,1	–	100,0
Orofaringe	Nº	2	16	40	25	3	86
	%	2,3	18,6	46,5	28,1	3,5	100,0
Hipofaringe	Nº	2	4	4	6	–	16
	%	12,5	25,0	25,0	37,5	–	100,0
Laringe	Nº	7	25	12	17	–	61
	%	11,5	41,0	19,7	27,9	–	100,0
TOTAL	Nº	19	71	86	99	5	280
	%	6,8	25,4	30,7	35,4	1,8	100,0

Neste presente estudo, considerando todas as localizações, em 55,4% dos casos, não foi identificada presença de linfonodos.

Os casos de tumor na hipofaringe, embora o número de casos seja o menor entre as localizações estudadas (21,6%) dos casos, apresentaram a maior proporção de presença de linfonodos. De 16 casos incluídos com tumor de hipofaringe, em 14 deles foi confirmada a presença de linfonodos, correspondendo a 87,5%.

Em 2006, Boing apresentou resultados de estudos sobre mortalidade por câncer oral nas cinco regiões geográficas do Brasil no período de 1979 a 2002, mostrando que a mortalidade por câncer na região orofaringe, hipofaringe e faringe aumentou significativamente.¹⁴

A presença de linfonodos representa a gravidade da doença, pois sendo confirmada esta categoria, o estadiamento será avaliado em estágio III ou IV, isto é, estadiamento avançado e, conseqüentemente, aumento da taxa de mortalidade.

Tabela 12 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo a classificação da presença de linfonodos da neoplasia primária (N) e regiões anatômicas. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

REGIÃO ANATÔMICA	FREQ	N ₀	N ₁	N ₂	N _{2a}	N _{2b}	N _{2c}	N ₃	N _x	TOTAL
Boca	N ^o	31	4	–	1	5	3	–	2	46
	%	67,4	8,7	–	2,2	10,9	6,5	–	4,3	100,0
Assoalho	N ^o	15	11	1	4	4	2	2	–	39
	%	38,5	28,2	2,6	10,3	10,3	5,1	5,1	–	100,0
Língua	N ^o	22	9	–	1	–	–	–	–	32
	%	68,8	28,1	–	3,1	–	–	–	–	100,0
Orofaringe	N ^o	37	8	6	5	11	7	11	1	86
	%	43,0	9,3	7,0	5,8	12,8	8,1	12,8	1,2	100,0
Hipofaringe	N ^o	2	4	–	–	5	1	4	–	16
	%	12,5	25,0	–	–	31,2	6,2	25,0	–	100,0
Laringe	N ^o	48	3	1	1	1	2	4	1	61
	%	78,7	4,9	1,6	1,6	1,6	3,3	6,6	1,6	100,0
TOTAL	N ^o	155	39	8	12	26	15	21	4	280
	%	55,4	13,9	2,2	4,3	9,3	5,4	7,5	1,4	100,0

Em estudo anterior, realizado entre 1980 e 1995 em pacientes atendidos e tratados na Faculdade de Odontologia de Araçatuba-Unesp poucos casos de metástase foram encontrados, tendo sido, 2 casos de M₁ e 4 casos de M_x. No estudo atual, foram encontrados 3 casos de M₁ e 16 casos de M_x.

Enquanto o número de casos classificados em T₃ e T₄ correspondeu a 66% dos 280 pacientes, os que apresentaram metástase classificada em M₁, corresponderam somente a 1% dos mesmos.

A Tabela 13 registra a distribuição da presença de metástase nos pacientes deste estudo.

Tabela 13 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo presença de metástase da neoplasia primária (M) e regiões anatômicas. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

REGIÃO ANATÔMICA	FREQ	M ₀	M ₁	M _x	TOTAL
Assoalho	N ^o	37	–	2	39
	%	94,9	–	5,1	100,0
Boca	N ^o	43	1	2	46
	%	93,5	2,2	4,3	100,0
Hipofaringe	N ^o	13	1	2	16
	%	81,2	6,2	12,5	100,0
Laringe	N ^o	59	–	2	61
	%	96,7	–	3,3	100,0
Língua	N ^o	32	–	–	32
	%	100,0	–	–	100,0
Orofaringe	N ^o	77	1	8	86
	%	89,5	1,2	9,3	100,0
TOTAL	N ^o	261	3	16	280
	%	93,2	1,1	5,7	100,0

Todos os diagnósticos de pacientes N_x encontravam-se na classificação T₄, portanto, foram classificados no estadiamento clínico IV.

Como na maioria dos centros oncológicos, verificou-se concentração de casos diagnosticados em estádios avançados, isto é, estágio IV, correspondendo a 53,2% dos pacientes (Tabela 14), e se somar a estes, os pacientes em estágio III, corresponde a 74,3%, mostrando um momento de procura de atenção odontológica ou médica muito tardia, fato extremamente grave para o prognóstico do tratamento da doença.

Esta situação, de procura tardia pelo atendimento, existe inclusive em países onde o nível de assistência à saúde é considerado muito bom. Por exemplo, a alta incidência de pacientes no estágio IV, sem presença de

metástases na maioria dos casos, também foi verificada em estudo realizado em Oslo, na Noruega, em 1996.⁵¹

Nos 10 primeiros anos do COB-FOA, os casos de língua foram os que apresentaram menor proporção de casos no estadiamento clínico avançado, isto é, 31,2% em estágio IV-A e nenhum caso em estágio IV-B e IV-C.

De modo geral, em todas as localizações, o número de pessoas que foram estadiadas em IV (IV-A, IV-B, IV-C) é maior que nos estádios iniciais, com exceção de Língua e Laringe.

Embora seja menor o número de casos de hipofaringe, em percentual destaca-se a grande concentração de diagnósticos no estágio IV, correspondendo a 75% dos casos.

A Tabela 14 apresenta os dados referentes à estas considerações.

Tabela 14 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo estadiamento clínico da neoplasia primária (TNM) e regiões anatômicas. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

REGIÃO ANATÔMICA	FREQ	I	II	III	IV-A	IV-B	IV-C	TOTAL
Boca	Nº	5	5	7	27	1	1	46
	%	10,9	10,9	15,2	58,7	2,2	2,2	100,0
Assoalho	Nº	1	10	6	19	3	–	39
	%	2,6	25,6	15,4	48,7	7,7	–	100,0
Língua	Nº	3	7	12	10	–	–	32
	%	9,4	21,9	37,5	31,2	–	–	100,0
Orofaringe	Nº	2	10	22	40	12	–	86
	%	2,3	11,6	25,6	46,5	14,0	–	100,0
Hipofaringe	Nº	1	–	3	7	4	1	16
	%	6,2	–	18,8	43,8	25,0	6,2	100,0
Laringe	Nº	7	20	10	20	4	–	61
	%	11,5	32,8	16,4	32,8	6,6	–	100,0
TOTAL	Nº	19	52	60	123	24	2	280
	%	6,8	18,6	21,1	43,9	8,6	0,7	100,0

Considerando todos os casos, pode-se visualizar na Figura 3 esta grave situação que merece ser levada em consideração, indicando a necessidade de serem planejadas ações educativas com maior frequência.

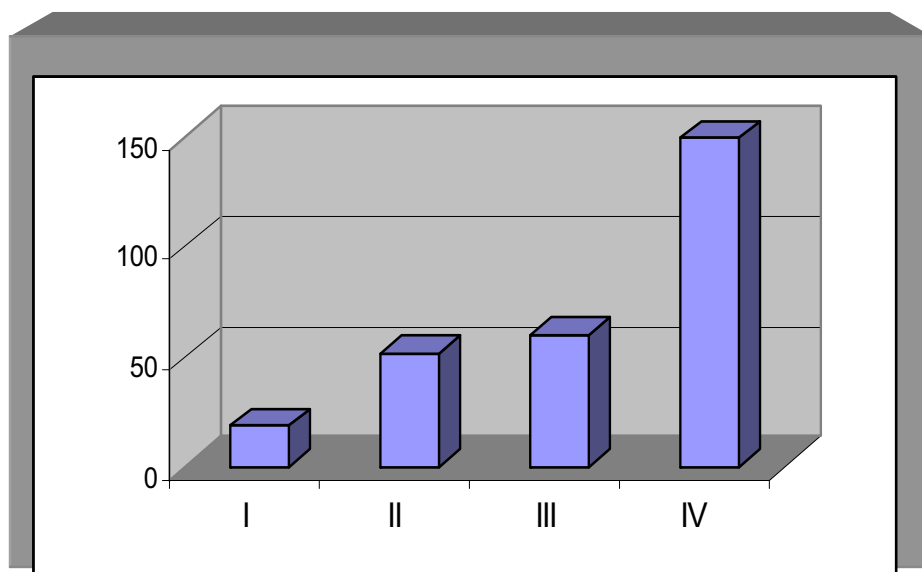


FIGURA 3 - Distribuição do N^o dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo estadiamento clínico da neoplasia primária (TNM). COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

Para se analisar o tipo de tratamento realizado, é necessário lembrar que este está sempre relacionado com o estadiamento clínico do paciente e a condição do paciente no momento do diagnóstico.

Só três pacientes diagnosticados em estágio I se submeteram à radioterapia e nenhum à quimioterapia.

Na Tabela 15, pode-se observar que a 45% dos 149 pacientes diagnosticados em estágio IV foram submetidos a tratamento cirúrgico; 35% foram tratados com radioterapia e 8% com quimioterapia. Cinco pacientes estavam fora da possibilidade de tratamento e 6 foram diagnosticados no COB-FOA, mas foram tratados em outro centro.

Dos 280 pacientes em estudo 55,4% foram submetidos à cirurgia.

Tabela 15 - Distribuição do N^o e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo estadiamento clínico da neoplasia primária (TNM) e tipo de tratamento realizado. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

TRATAMENTO	ESTADIAMENTO CLÍNICO								Total	
	I		II		III		IV			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cirurgia	7	14,6	14	29,2	9	18,8	18	37,4	48	100,0
Cirurgia/outro	9	8,4	23	21,5	26	24,3	49	45,8	107	100,0
Radioterapia	3	3,9	9	11,7	13	16,9	52	67,5	77	100,0
Quimioterapia	–	–	1	5,3	6	31,6	12	63,2	19	100,0
FPT *	–	–	–	–	–	–	5	100,0	5	100,0
S/ tratamento	–	–	–	–	3	33,3	6	66,7	9	100,0
Tratado fora	–	–	3	27,3	2	18,2	6	54,5	11	100,0
Abandonou	–	–	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4	100,0
TOTAL	19	6,8	52	18,6	60	21,4	149	53,2	280	100,0

* FPT: Fora da Possibilidade de Tratamento

5.2. ANÁLISE DE SOBREVIDA DO DIAGNÓSTICO ATÉ O ÓBITO

Conforme anteriormente relatado, ocorreram 205 óbitos nesta coorte, sendo que, em 178, a causa básica da morte foi o câncer de boca e em 26 foram outras causas. Os dados censurados corresponderam a 52 vivos no momento do encerramento do estudo e 24 perdidos de observação.

Na Tabela 16 estão agrupadas as sub-tabelas onde se apresentam as distribuições dos casos, segundo as covariáveis e a condição do paciente no final do estudo, óbito ou censura, e a significância do respectivo teste *Log Rank*.

Quanto à idade, houve grande concentração de óbitos na faixa etária de 40 a 64 anos (63%) e acima de 64 anos (66,7%); todavia, não foi detectada associação estatisticamente significativa entre a idade e o óbito, situação coincidente com as relatadas na literatura.^{12,50,63}

Embora haja grande diferença de ocorrência de casos de câncer entre os sexos, o número de casos em homens foi 9 vezes o de mulheres; em relação à letalidade, observa-se que, entre os 253 homens, 162 foram a óbito por câncer, correspondendo a 64%, enquanto que no sexo feminino foi de 59%, diferença essa não estatisticamente significativa, não havendo associação entre sexo e óbito por câncer.

Este resultado está de acordo com Andrade, que também não encontrou relação prognóstica significativa nesta variável.⁵

Por outro lado, Fava⁵⁰ e Biazola et al.¹² detectaram associação estatisticamente significativa entre sexo e a sobrevida, verificando maior probabilidade para o sexo feminino.

Neste presente estudo, embora os casos de raça branca apresentaram a maior frequência, mas a proporção de óbitos nos brancos foi menor (62,3%) que a verificada no grupo de pretos e mulatos (não-branca), com 69,6% de óbitos, mas também não foi detectada associação estatisticamente significativa entre a raça e a condição do paciente no final do estudo (censura/óbito) com $p=0,8050$.

Dos 4 casos da raça amarela, 3 foram a óbito por câncer.

A relação raça e sobrevida têm divergido nos relatos da literatura, pois para Andrade,⁵ Fava⁴⁰ e Biazola et al.¹² não houve significância estatística, porém para Caplan e Hertz-Picciotto,²⁴ Goldberg et al.⁵⁸ e Parker et al.¹⁰² há associação significativa.

Estudo em câncer de boca e faringe, realizado nos Estados Unidos, no período de 1981 a 1986, mostrou que, para negros, foram estimadas taxas de sobrevida, em porcentagem, de 5 anos iguais a 27% para os homens e de 43% para as mulheres enquanto que, entre brancos as taxas foram 52% para os homens e 56% para as mulheres, sendo a disparidade em relação à raça bem maior.⁵⁶

Franco⁵⁴ relata estes resultados de expectativa de vida, num período de 5 anos, no livro Encyclopédia of Cancer organizado por Bertino.⁵⁶

Em um trabalho realizado na Universidade de Illinois no Canadá, em que se analisou um número muito grande de biópsias da cavidade oral, 19.379, tanto benígnas como malignas e, não foi considerado o efeito do fator raça.⁵¹

Portanto, neste estudo, não houve associação de nenhuma das três variáveis demográficas com a condição do paciente no final do estudo.

Na Tabela 16, todos os valores da probabilidade do teste *Log Rank* foram muito acima do valor estipulado para o teste do modelo final (0,25).

Tabela 16 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo a condição final do paciente, variáveis demográficas e resultado do teste *Log Rank*. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CATEGORIA	CENSURA		ÓBITO		TOTAL		Log Rank P*
		N°	%	N°	%	N°	%	
Idade no Diagnóstico (em anos)	Menor 40	7	43,8	9	56,3	16	100,0	0,7002
	40 a 64	70	37,0	119	63,0	189	100,0	
	65 e mais	25	33,7	50	66,7	75	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	
Sexo	Masc	91	36,0	162	64,4	253	100,0	0,3920
	Fem	11	40,7	16	59,3	27	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	

Raça	Branca	75	37,7	124	62,3	199	100,0	0,8050
	Não Branca	21	30,4	48	69,6	69	100,0	
	Amarela	1	25,0	3	75,0	4	100,0	
	Total	97	35,7	175	64,3	272	100,0	

(1) nível descritivo da estatística χ^2 Log Rank
 Na realização deste teste foi excluída a categoria “sem resposta”.

Na tentativa de se fazer uma análise exploratória sobre a variável raça, procurando perceber se há relação desta com o estadiamento clínico do diagnóstico, não foi encontrada associação entre estas variáveis ($p=0,7257$) (Tabela 17), indicando que a busca tardia é uma constante entre os pacientes portadores desta moléstia, independente da raça.

Este fato leva a continuar questionando quais seriam os reais motivos da procura tardia do tratamento de câncer.

Segundo Caplan e Hertz-Picciotto,²⁴ a variável raça ou cor da pele reflete origem familiar, níveis educacional e social, além de fatores culturais, mas infelizmente na sua maioria, são detectados em estágios avançados da doença.^{127,135}

Neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre brancos e não-brancos, quando todos tiveram o diagnóstico tardio.

Tabela 17 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo raça e estágio clínico. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

ESTÁDIO	I		II		III		IV		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Branca	12	5,9	35	17,3	41	20,3	114	56,4	202	100,0
Não-branca	2	2,8	14	19,7	16	22,5	39	54,9	71	100,0
TOTAL	14	5,1	49	17,9	57	20,9	153	56,0	273	100,0

$\chi^2 = 1,314$, com $p=0,7257$
 * Não foram incluídos 4 pacientes da raça amarela.

Em análise univariada da associação das demais variáveis com a condição final do paciente, óbito ou censura, foi detectada estatisticamente significativa em nível de 5%, entre estadiamento clínico do tumor no momento do diagnóstico com localização anatômica, como também, com tratamento realizado.

Estas e as demais variáveis que embora não tenham sido estatisticamente significativas ao nível de 5%, mas apresentaram p-valor inferior ou igual a 0,25, nível especificado para entrar no teste do modelo, estão apresentadas na Tabela 18, com exceção de câncer na família (p=0,2975).

O tamanho da neoplasia primária (T), a presença de linfonodos (N) e a presença de metástases (M), também apresentaram significância estatística, uma vez que, a combinação destas variáveis define o estágio clínico, estas estão apresentadas na Tabela 19.

Tabela 18 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo condição final do paciente e resultado do teste *Log Rank*. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CATEGORIA	CENSURA		ÓBITO		TOTAL		Log Rank
		N°	%	N°	%	N°	%	P*
Estádio	I	14	73,7	5	26,3	19	100,0	<0,0001
	II	29	55,8	23	44,2	52	100,0	
	III	24	40,0	36	60,0	60	100,0	
	IV	35	23,5	114	73,5	149	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	
Tratamento	Cirurgia	24	50,0	24	50,0	45	100,0	<0,0119
	CIR-Radioterapia	50	56,7	57	53,3	107	100,0	
	Radioterapia	22	25,0	66	75,0	92	100,0	
	Quimioterapia	1	12,5	7	77,5	8	100,0	
	FPT	–	–	5	100	5	100,0	
	Sem tratamento	–	–	9	100	9	100,0	
	Tratado fora	3	27,3	8	72,7	11	100,0	
	Abandonou	2	50,0	2	50,0	4	100,0	
Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0		

Fumo	Não fuma	4	80,0	1	20,0	5	100,0	< 0,1448
	Fuma +	7	31,8	15	68,2	22	100,0	
	Fuma ++	18	30,0	42	70,0	60	100,0	
	Fuma +++/++++	51	35,4	93	64,6	144	100,0	
	Total	80	34,6	151	65,4	231	100,0	
Bebida	Não bebe/+	21	48,8	22	51,2	43	100,0	<0,2590
	Bebe ++	14	26,9	38	73,1	52	100,0	
	Bebe +++/++++	33	32,0	70	68,0	103	100,0	
	Total	68	34,6	130	65,7	198	100,0	
Família	Sem informação	75	34,6	142	65,7	217	100,0	0,2975
	Pais com doença	20	42,6	27	57,4	47	100,0	
	Irmãos c/ doença	7	43,8	9	56,2	16	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	
Localização	Boca	15	32,6	31	67,4	46	100,0	<0,0158
	Língua	12	37,5	20	62,5	32	100,0	
	Laringe	32	52,5	29	47,5	61	100,0	
	Assoalho	12	30,8	27	69,2	39	100,0	
	Hipo/Orofaringe	31	30,4	71	69,6	102	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	

Na realização deste teste foi excluída a categoria “sem resposta”.

Tabela 19 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo condição final do paciente, TNM e resultado do teste *Log Rank*. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CATEGORIA	CENSURA		ÓBITO		TOTAL		<i>Log Rank</i> P*
		N°	%	N°	%	N°	%	
Tamanho do Tumor (T)	T1	13	68,4	6	31,6	19	100,0	<0,0001
	T2	39,5	54,9	32	45,1	71	100,0	
	T3	29	33,7	57	66,3	86	100,0	
	T4	19	19,2	80	80,8	99	100,0	
	Tx	2	40,0	3	60,0	5	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,5	280	100,0	
Linfonodos (N)	No	75	48,4	80	51,6	155	100,0	<0,0001
	N ₁	26	21,5	95	78,5	121	100,0	
	N _x	1	25,0	3	75,0	4	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	
Metástase (M)	Mo	99	37,9	162	62,1	261	100,0	0,0001
	M ₁	–	–	3	100,0	3	100,0	
	M _x	3	18,8	13	81,2	16	100,0	
	Total	102	36,4	178	63,6	280	100,0	

Foram feitas as interações entre as variáveis, e as que obtiveram *Log Rank* com probabilidade inferior a 0,25 estão apresentadas na Tabela 20.

As demais não serão apresentadas uma vez que não entrarão no processo de modelagem por não ter nível estipulado para sua participação neste teste.

Tabela 20 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo ocorrência das interações significativas entre variáveis e resultado do teste *Log Rank*. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CENSURA		ÓBITO		TOTAL		<i>Log Rank</i> p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Estádio e Faixa etária	102	36,4	178	63,6	280	100,0	<0,0001
Estádio e Bebida	68	34,3	130	65,7	198	100,0	<0,0001
Estádio e Fumo	80	34,6	151	65,4	231	100,0	0,0001
Estádio e Localização	102	36,4	178	63,6	280	100,0	0,0002
Estádio e Raça	96	35,8	172	64,2	268	100,0	0,0023

As covariáveis “Localização e Bebida” (p=0,0618); “Estádio e Família” (p=0,1541); “Bebida e Raça” (p=0,2283); “Localização e Fumo” (p=0,3398); “Fumo e Bebida” (p=0,3018); “Estádio e Sexo” (p=0,7043); “Bebida e Família” (p=0,7949), entre outras, apresentaram associação não significativa com a sobrevida dos pacientes, no nível de significância de 5%.

Foi analisada, neste trabalho, a probabilidade de sobrevida acumulada desta coorte, pelo método de Kaplan-Meier.

A sobrevida acumulada dos pacientes foi calculada dia a dia, mas para apresentação dos resultados foram apresentados em anos de acordo com a quantidade de dias em cada ano.

Em relação à idade, o *National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* sugere haver prognóstico similar para os dois grupos de pacientes, com menos ou com mais de 45 anos, e estimou a taxa de sobrevida em 5 anos de cerca de 55%.¹¹⁹

Franco et al., em 4527 pacientes diagnosticados com câncer de boca no período de 1953 a 1980, no Hospital A. C. Camargo, no Brasil, encontraram diferença na sobrevida em 5 anos, entre a raça branca e não-branca, com associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) com o estágio clínico, sendo que foram diagnosticados em estágio IV, 48% entre os brancos e 76% entre os não-brancos. Quanto à taxa de sobrevida de pacientes com câncer de lábio, também houve diferença estatisticamente significativa entre as raças ($p < 0,001$), sendo que, para 5 anos após o diagnóstico, a estimativa para os brancos foi de 70%, enquanto que para os não-brancos foi de 45%. No final de seguimento de 15 anos, a taxa de sobrevida foi igual a 48% para os brancos e zero para os não-brancos.⁵⁴

Em estudo anterior realizado na mesma região geográfica, entre 1980 e 1995, foi verificado que casos de câncer em pacientes da raça branca tinham melhor prognóstico que os da raça não-branca, 55,77% para os brancos e 23,71% para os não-brancos após 5 anos de seguimento.¹²⁵

Neste mesmo estudo, procurou-se verificar se, retirando os casos de câncer de lábio haveria influência na sobrevida dos pacientes estudados. Foi verificado que não havia diferença significativa entre as raças ($p = 0,2397$). Deste modo, o resultado foi similar a este atual estudo onde já inicialmente não incluía lábio na população de estudo e, também não foi verificada significância para que a covariável raça seja considerada fator prognóstico ($p = 0,5236$).

Embora nas variáveis demográficas, idade, sexo e raça, não tenha sido detectada significância estatística entre estas e o óbito por câncer, portanto, não havendo evidências para informar que elas influenciariam o tempo de sobrevida destes pacientes, foram calculadas as probabilidades de sobrevida.

Observando a Tabela 21, a probabilidade de sobrevida de cada uma das categorias da variável raça é muito próxima, em sobrevida para 1, 2 ou 5 anos e sendo que, respectivamente, para a raça branca de aproximadamente, 74%, 51% e 37% e, para a não-branca, 66%, 46% e 34%.

Tabela 21 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo anos de segmento e variáveis demográficas e resultado do teste *Log Rank*. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CATEGORIA	PROBABILIDADE DE SOBREVIDA (%)					Log RankP*
		1ano	2anos	3anos	5anos	10anos	
Idade no momento do diagnóstico	Menor 40	51,56	44,20	44,20	35,36	35,36	0,7002
	40 a 64	70,62	50,77	45,00	38,70	31,05	
	65 e mais	76,48	44,29	35,13	30,40	25,72	
Sexo	Masc	70,08	48,28	41,70	36,18	28,76	0,3920
	Fem	81,31	56,92	52,85	37,00	37,00	
Raça	Branca	73,67	50,77	44,00	37,30	30,82	0,5236
	Não Branca	65,84	46,39	38,91	34,24	25,69	

*nível descritivo do teste

Nota: Não foram computados os 4 casos de raça japonesa (amarela)

As estimativas de Kaplan-Meier expressas através das curvas de probabilidade de sobrevida acumulada das variáveis demográficas podem ser visualizadas nas Figuras 4, 5 e 6.



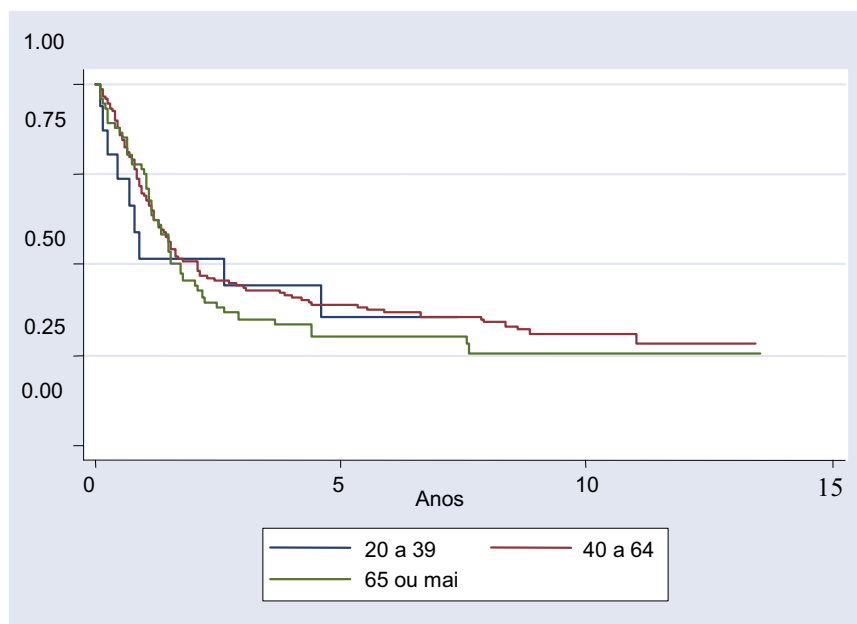


FIGURA 4 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo faixa etária e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

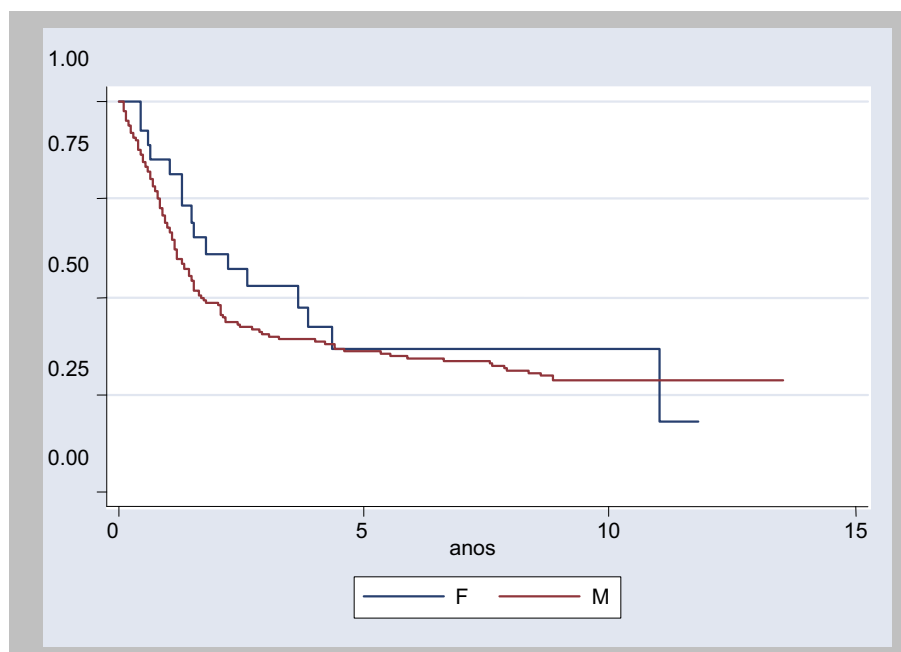


FIGURA 5 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo sexo e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

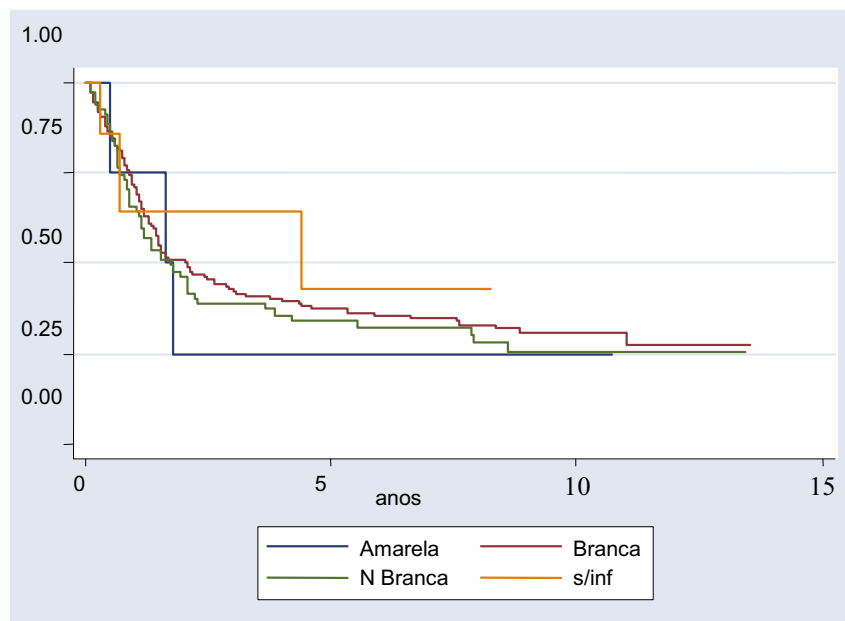


FIGURA 6 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo raça e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

Em estudo realizado em Pernambuco, Brasil, em 2003, com os dados registrados no Departamento de Patologia do HUOC/UPE, o local mais acometido foi a língua (29,5%), seguido do lábio (16,4%), enquanto que, no Hospital do Câncer de Pernambuco, que, segundo os próprios autores, devido à falta de preenchimento adequado quanto à localização topográfica, os casos classificados como Boca se apresentaram em primeiro lugar (507 casos – 61,9%), seguido de Assoalho de Boca (288 casos – 35,2%).⁹

Neste presente estudo foi verificado que a maior probabilidade acumulada de sobrevida foi do câncer de laringe (54,14%), seguida de língua (37,63%) e, depois estiveram em ordem decrescente, assoalho bucal, boca e hipofaringe/orofaringe.

É importante afirmar que nos arquivos do COB-FOA, todos os casos apresentam registros da localização anatômica e deste modo pode ser afirmado que este viés não ocorreu neste estudo.

A grande dificuldade até o momento é conseguir a detecção da doença ainda em estágio inicial. Quando a doença é detectada precocemente, tem-se uma taxa de sobrevida de 80 a 90%, mas infelizmente na sua maioria, são detectados em estágios avançados da doença, apresentando alta taxa de mortalidade.^{127,135}

Após 5 anos, com os dados da covariável “Estadio” obteve-se uma probabilidade acumulada de sobrevida de 81,73% para os pacientes diagnosticados como I enquanto que diminuiu para 20,57% para aqueles em estágio IV.

Antoniades et al.,⁸ na Grécia, encontraram resultados semelhantes, embora apresentando uma diferença maior entre o estágio I e IV em pacientes diagnosticados no período de 1979 a 1989. Verificou que o estadio clínico é um fator prognóstico para câncer de boca, sendo que as taxas de sobrevida em 5 anos foram iguais a 91,9%, 68,5%, 40,8% e 11,2%, respectivamente, para os estádios I, II, III e IV.

Carinci et al., em estudo de sobrevida realizada por meio do estimador produto limite de Kaplan-Meier, na Universidade de Ferrara, Itália, entre 1980 e 1990, as taxas de sobrevida acumulada em 5 anos de 100 pacientes com câncer de boca, os casos de lábio apresentaram uma sobrevida alta de 92,8% de sobrevida, enquanto que nas demais localizações variaram sendo, 75% para a região jugal, 60,6% para a língua, 48,1% para o assoalho da boca, 37,5% para a gengiva e, 7,7% para a região retromolar. Neste estudo as estimativas estão na Tabela 22.

Tabela 22 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo anos de seguimento e variáveis e resultado do teste *Log Rank* . COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

	PROBABILIDADE DE SOBREVIDA (%)	<i>Log Rank</i>
--	--------------------------------	-----------------

VARIÁVEL		1ano	2anos	3anos	5anos	10anos	Rank p*
Estádio	I	94,44	88,54	88,54	81,73	74,30	<0,0001
	II	94,00	75,20	73,11	59,20	45,81	
	III	76,36	53,95	44,96	39,32	34,95	
	IV	56,74	32,13	23,71	20,57	15,99	
Tratamento	Cirurgia	74,03	60,47	60,45	52,45	49,17	<0,0001
	CIR-Radioterapia	89,44	71,47	60,24	49,59	38,66	
	Radioterapia	52,14	26,07	24,62	23,08	16,93	
	Quimioterapia *	36,35	12,12	12,12	12,12-	–	
	FPT *	–	–	–	–	–	
	Sem tratamento *	44,44	11,11	–	–	–	
Tratado fora	70,00	20,00	20,00	–	–		
Fumo	Não fuma	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	0,1448
	Fuma +	52,28	31,43	31,43	23,57	23,57	
	Fuma ++	81,67	50,66	40,18	34,77	26,85	
	Fuma +++/++++	68,26	49,39	43,99	35,85	27,02	
Bebida	Não bebe/+	75,40	56,41	53,59	47,95	37,76	0,2590
	Bebe ++	76,87	40,88	32,75	26,17	23,79	
	Bebe+++/++++	65,15	45,62	37,32	33,06	25,72	
Família	Nenhum relato	71,58	48,62	42,11	36,09	28,47	0,4541
	Pais	69,70	53,44	44,14	41,82	39,03	
	Irmãos	70,13	40,91	30,68	20,45	20,45	
Localização	Boca	73,14	46,85	41,92	30,88	27,45	0,0158
	Língua	80,65	48,39	45,16	37,63	32,93	
	Laringe	84,11	65,17	59,74	54,14	47,00	
	Assoalho	66,11	50,24	37,02	31,32	26,10	
	Hipo/Orofaringe	61,26	40,38	33,46	29,74	21,37	
Tamanho do tumor	T ₁	94,44	82,96	82,96	76,05	68,44	<0,0001
	T ₂	91,15	71,24	68,14	56,36	46,46	
	T ₃	72,50	48,62	35,48	32,80	26,37	
	T ₄	49,93	27,78	22,23	16,47	12,35	
Linfonodos	Ausência	81,83	65,73	60,76	50,74	40,10	<0,0001
	Presença	57,48	29,59	20,34	18,40	17,38	
Metástase	Ausência	73,41	51,84	44,62	37,79	31,22	0,0001
	Presença	–	–	–	–	–	
	M _x	48,61	20,83	–	–	10,42	

*nível descritivo do teste

É possível visualizar que as curvas de probabilidade de sobrevida acumulada relativa a cada estágio clínico da doença (Figura 7) estão distantes uma das outras, confirmando a diferenças significativas ($p < 0,0001$) encontrada no teste *Log Rank*.



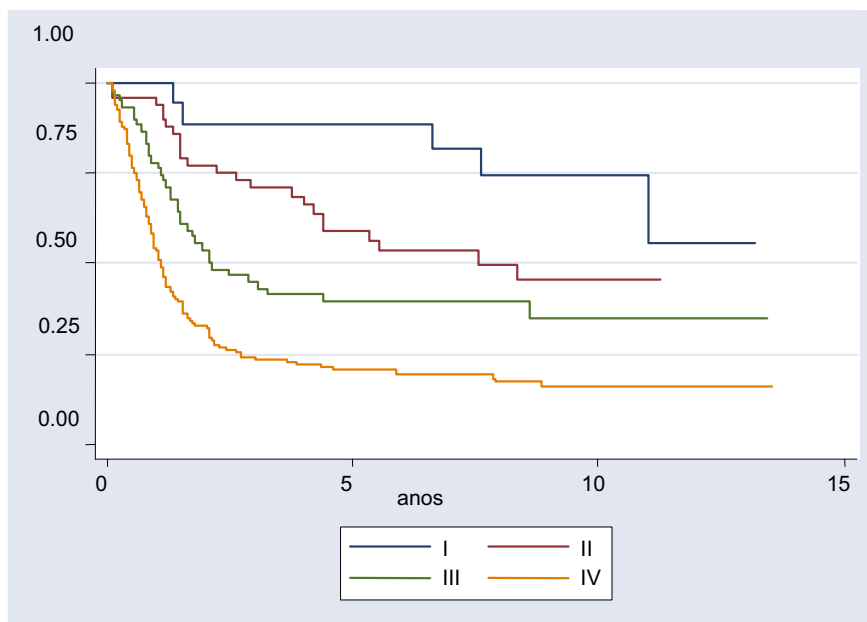


FIGURA 7 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo estadiamento clínico e anos de segmento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

Quanto ao tratamento realizado, o grupo que teve menor sobrevida acumulada em dois anos após o momento do diagnóstico foi o de pacientes submetidos unicamente à quimioterapia (12%) tendo se mantido até 5 anos e após este tempo a probabilidade acumulada foi nula. Em contrapartida, o maior tempo de sobrevida foi o dos pacientes que só foram submetidos à cirurgia (52,45%), ou cirurgia associada a outro tratamento (49,59%), apresentando pequena diferença aos 5 anos de segmento.

Os que só receberam tratamento com radioterapia apresentaram sobrevida de aproximadamente 23,8% após 5 anos de seguimento.

Resultados apresentados por Carinci et al., para os pacientes tratados somente com cirurgia, a sobrevida em 5 anos foi de 75,8%, com cirurgia, radioterapia acrescentando ou não a quimioterapia, 50%, e os pacientes que só receberam radioterapia ou quimioterapia tiveram a menor probabilidade de sobrevida, 15,4%.²⁵

Tais resultados são decorrentes do fato de a indicação do tipo de tratamento estar diretamente relacionada com o estágio clínico.

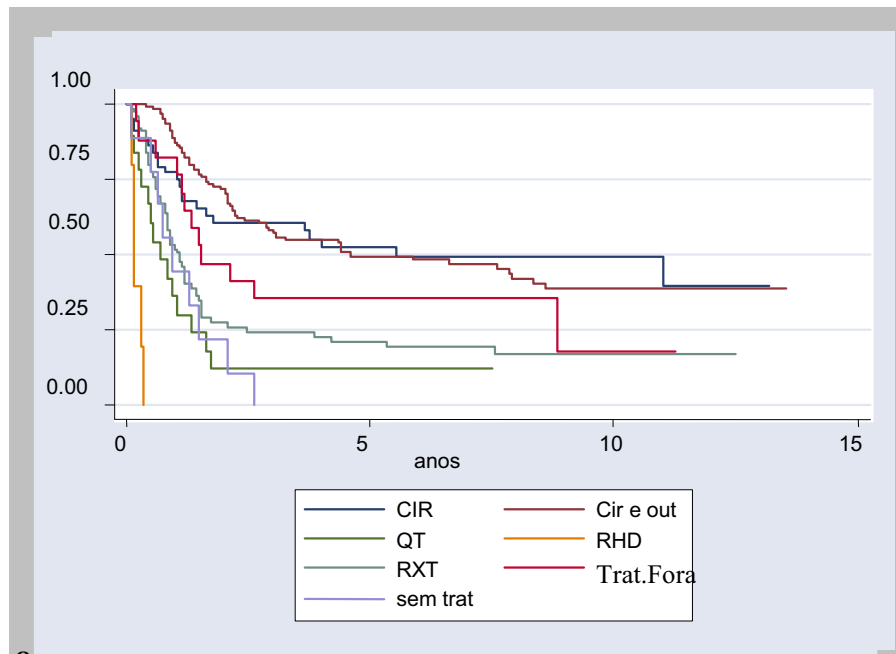


FIGURA 8 - Probabilidade de sobrevivida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo tratamento e anos de segmento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

Ao serem analisados os casos segundo a localização anatômica é importante ressaltar a não inclusão do lábio, pelo fato já exposto anteriormente, de ser o lábio inferior a localização que revela melhor prognóstico.^{8,17,23,25,44,103,126}

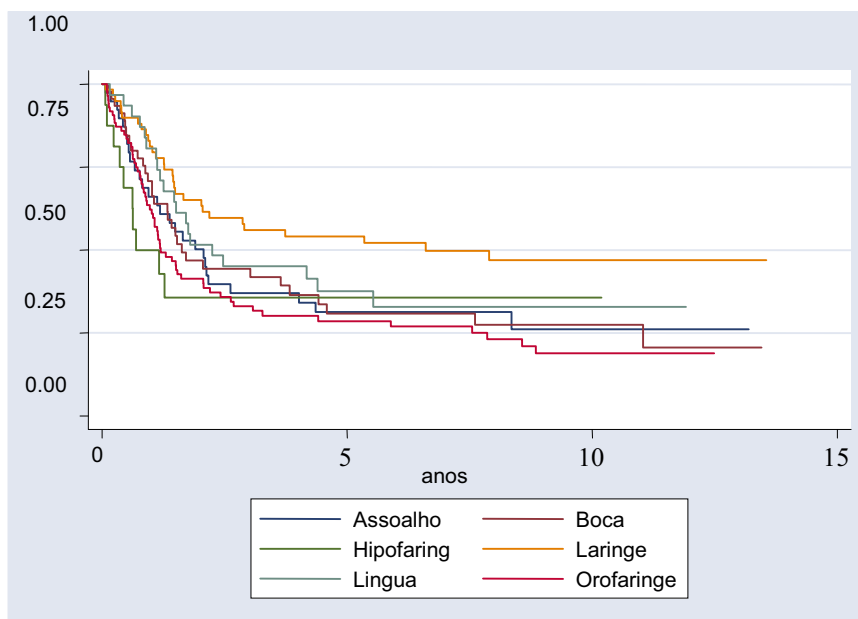


FIGURA 9 - Probabilidade de sobrevivência acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo localização anatômica e anos de segmento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

A bebida não foi considerada fator prognóstico para câncer diagnosticado como espinocelular no COB-FOA ($p=0,2590$), sendo que, para os pacientes que não bebiam, foi estimada sobrevivência para 5 anos igual a 47,95%, enquanto que para os pacientes que bebiam muito, 33,06%. Também em relação a esta variável, como o fumo, os relatos dos pacientes podem não ser muito confiáveis, uma vez que eles têm dificuldade de dar esta informação.

Muitos estudos indicam a bebida ou o fumo como fatores de risco para câncer de boca,^{32,43,56,90} entretanto não foram encontrados os que mostram estas variáveis como fatores prognósticos.

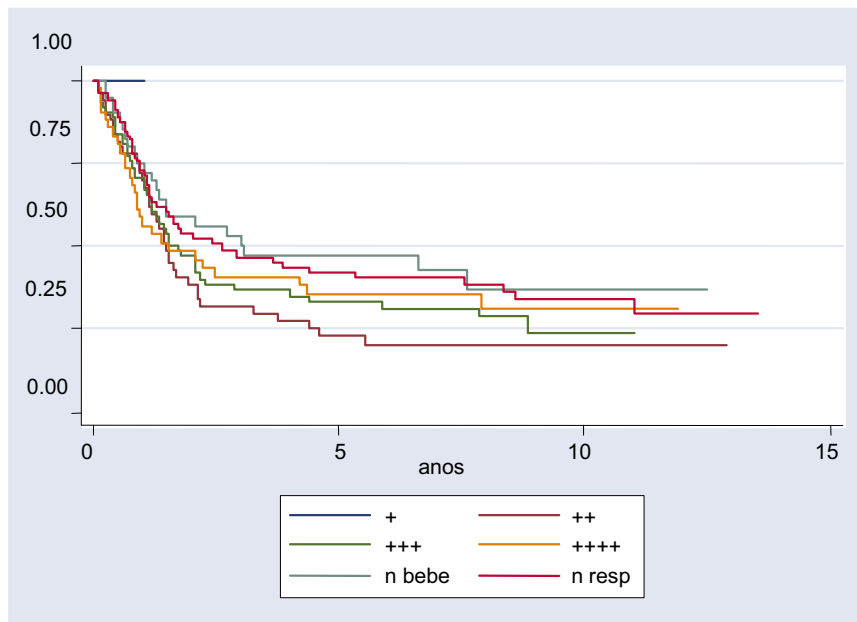


FIGURA 10 - Probabilidade de sobrevivida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo bebida e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

O fumo também não foi considerado fator prognóstico para câncer de boca ($p=0,1448$). Para os pacientes que não fumavam foi estimada sobrevivida em 5 anos igual a 80%, enquanto que para os pacientes que fumavam muito, 35,85% (Tabela22).

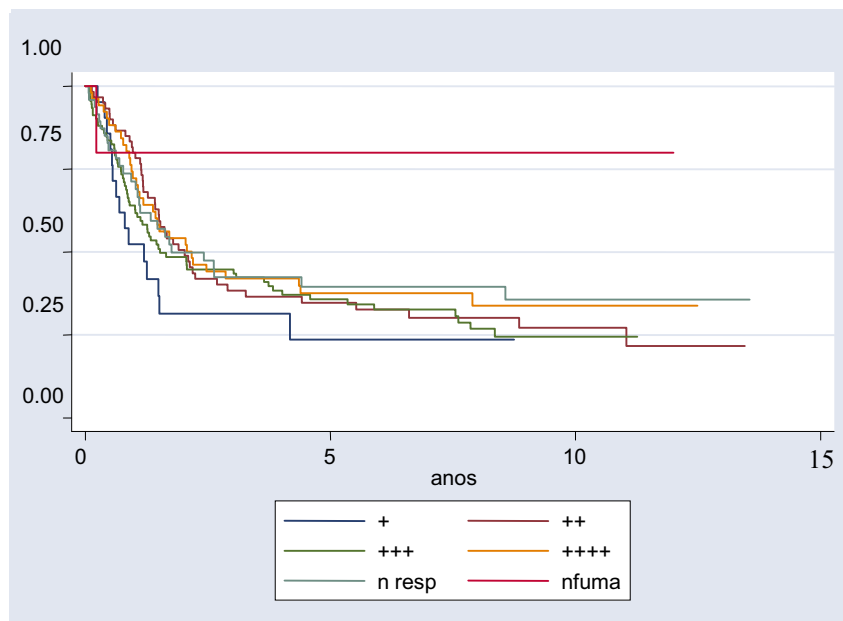


FIGURA 11 - Probabilidade de sobrevida acumulada dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo fumo e anos de seguimento, pelo método de Kaplan-Meier. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

Embora a variável tratamento não seja incluída no teste do modelo por estar diretamente relacionada ao estadiamento clínico, isto é, a sua indicação é totalmente dependente do estágio da doença no momento do diagnóstico, como visto anteriormente, entretanto, analisando esta variável com a condição final do paciente, foram obtidos os seguintes resultados: o valor do teste *Log Rank* foi igual a 124,36 com $p < 0.0001$.

Observando a Tabela 23, verifica-se que o tratamento radioterapia ou quimioterapia teve maior ocorrência de óbitos do esperado pelo teste *Log Rank*, enquanto que só a cirurgia ou associada com outro tratamento, ocorreu bem menos que os valores esperados.

Tabela 23 - Distribuição do N° e % dos pacientes com carcinoma espinocelular, segundo tipo de tratamento, condição final do paciente e valor esperado pelo teste *Log Rank*. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

TIPO DE TRATAMENTO	CENSURA		MORTO			TOTAL	
	Nº	%	Nº observado	% observado	Nº esperado	Nº	%
Cirurgia	24	50,0	24	50,0	35,1	48	100,0
CIR+Radioterapia	50	46,7	57	53,3	88,0	107	100,0
Radioterapia	19	24,7	58	75,3	36,0	77	100,0
Quimioterapia	4	21,1	15	78,9	5,6	19	100,0
FPT	–	–	5	100,0	0,3	5	100,0
Sem tratamento Tratado fora Abandonou	5	20,8	19	79,2	13,0	24	100,0
TOTAL	102	36,4	178	63,6	178	280	100,0

A análise univariada através do modelo de riscos proporcionais de Cox, com as respectivas estimativas dos coeficientes β_i , a razão de risco (*HR*) e os intervalos de confiança estão apresentados na Tabela 24.

A variável estadiamento clínico após um ano do diagnóstico, apresenta uma grande variação entre o estágio I e o estágio IV, isto é, de 94,44% diminuiu para 56,74% a probabilidade acumulada de sobrevida. Obviamente, o teste *Log Rank* apresenta um *p* valor $< 0,0001$.

Do mesmo modo, os três componentes do TNM, o tamanho do tumor também apresenta diferença de probabilidade de sobrevida, variando no primeiro ano após o diagnóstico de 94,44% nos casos em T_1 para 49,93% em T_4 ; presença de linfonodos de N_0 e N_1 , a diferença foi de 81,88% para 57,4% também após um ano do diagnóstico (Tabela 22).

Pode-se observar que embora tenha havido somente 3 casos de presença de metástase, e todas classificadas como M_1 (Tabela 19), o *HR* estimado em 7,37 (Tabela 24), significando que o risco de morrer por câncer é 7 vezes o risco dos casos de M_0 .

A outra variável que apresentou significância estatística no teste *Log Rank* foi a localização anatômica do tumor. Neste estudo, não houve grandes variações entre os valores de HR uma vez que os tumores de hipofaringe e orofaringe têm 0,58 o risco de óbito por câncer em relação à categoria basal que foi boca e o maior foi assoalho bucal com 1,21. Portanto todos estiveram muito próximos de 1.

A variável tratamento não está apresentada na Tabela 24 porque não entrará no teste do modelo final pelos motivos já apresentados.

Elwood et al. mostram ser a relação do consumo de bebidas alcoólicas com câncer de boca altamente significativa e ainda mais importante que o fumo e, neste estudo, analisando o efeito do fumo e álcool na sobrevida dos pacientes, verificou-se que, o efeito do fumo (HR=5,47) foi maior que o do álcool (HR=1,52).⁴⁸

Esta diferente constatação se deve ao fato de neste estudo a análise ser exclusivamente sobre a busca de fatores prognósticos.

Outra observação em relação ao fumo é que os pacientes que declararam que fumam pouco (+) apresentaram estimativas maiores que os que fumam muito (HR=7,59). Este tipo de declaração feita pelo paciente nem sempre é confiável, pois afirmam que fumam pouco por saberem que não deveriam fumar.

Tabela 24 - Análise univariada dos fatores de prognósticos para pacientes com carcinoma espinocelular, através do modelo de riscos proporcionais de Cox. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CATEGORIA	Coef.(βi)	HR _{bruta}	IC 5% (HR)	P(categoria)
Estádio	I	Ref.	1,00		
	II	0,69	1,99	[0,75;5,23]	0,165
	III	1,18	3,25	[1,27;8,29]	0,014
	IV	1,82	6,17	[2,51;15,14]	<0,0001

Localização	Boca	Ref.	1,00		
	Língua	-0,20	0,82	[0,47;1,44]	0,4860
	Laringe	0,19	1,00	[0,60;1,68]	0,9860
	Assoalho	0,20	1,21	[0,79;1,84]	0,3860
	Hipofaringe/Orofaringe	-0,55	0,58	[0,35 : 0,96]	0,0330
Bebida	Não bebe / +	Ref.	1,00		
	Bebe ++	0,43	1,42	[-0,11;0,44]	0,121
	Bebe +++/++++	0,45	1,52	[-0,13;0,83]	0,149
Fumo	Não fuma	Ref.	1,00		
	Fuma +	2,03	7,59	[0,99;57,78]	0,050
	Fuma++	1,65	5,19	[0,71;37,79]	0,104
	Fuma+++/++++	1,74	5,47	[0,36;39,77]	0,091
Família	Nenhum	Ref.	1,00		
	Pais/ Avós	0,18	0,84	[0,56;1,27]	0,4010
	Irmãos	0,29	1,34	[0,68;2,63]	0,3990
Raça	Branca	Ref.	1,00		
	Não-Branca	0,10	1,11	[0,80;1,55]	0,8050
	Amarela	0,13	1,14	[0,36;3,59]	
Tamanho do Tumor	T1	Ref.	1,00		
	T2	0,51	1,67	[0,67;3,99]	0,025
	T3	1,17	3,21	[1,38;7,46]	0,007
	T4	1,74	2,43	[2,49;13,15]	<0,001
	Tx	0,95	1,82	[0,64;10,31]	0,181
Linfonodos	N ₀	Ref.	1,00		
	N ₁	0,89	2,43	[1,80 : 3,27]	<0,0001
Metástase	M ₀	Ref.	1,00		
	M ₁	2,00	7,37	[2,29 : 23,66]	0,0010
	M _x	0,64	1,90	[1,08 : 3,34]	0,0270

Foram testadas as interações entre as variáveis e as que obtiveram resultado do *Log Rank* teste $< 0,25$, entaram no teste do modelo final de riscos proporcionais de Cox.

Os números apresentados como classificações na Tabela 25, representam as combinações das matrizes das interações.

Assim, como apresentado em casuística e métodos:

ESTÁDIO: I= 0, II =1, III = 2, IV = 3

FAIXA ETÁRIA: 20 a 39 =0, 40 a 64= 1 e 65 ou mais = 2

BEBIDA: não bebe ou bebe + = 0, bebe ++ = 1, bebe +++ ou bebe ++++ = 2

FUMO: não fuma = 0, fuma + = 1, fuma ++ = 2, fuma +++ ou fuma ++++=3

LOCALIZAÇÃO: boca = 0, língua =1, assoalho bucal = 2, orofaringe e hipofaringe = 3, laringe =4

FAMÍLIA: mãe e pai sem doença = 0, mãe ou pai com câncer = 1, irmãos com câncer = 2

COR: branca = 0, não branca = 1(Morena, Parda), amarela=2

Por exemplo:

“Estádio e Faixa etária”: 3=3 vezes 1, isto é, Estádio 3 (IV) e Faixa etária 1 (40 a 64 anos)

“Estádio e Faixa etária”: 6=3 vezes 2, isto é, Estádio 3 (IV) e faixa etária 2 (65 anos ou mais).

Nas Tabelas 25 e 26 estão destacadas as explicações das interações das covariáveis que apresentam valor do teste *Log Rank*, significativo em nível de 5%.

Tabela 25 - Análise univariada das interações das covariáveis com estadiamento clínico para pacientes com carcinoma espinocelular, através do modelo de riscos proporcionais de Cox. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	INTERAÇÃO	Coef.(βi)	HR _{bruta}	IC _{5%} (HR)	P(categoria)
Estádio *	0	Ref.	1,0		
	1	-0,36	0,70	[0,32;1,51]	0,366
	2	0,34	1,40	[0,75;2,61]	0,290
	3 (IV/40 a 64 anos)	1,12	3,06	[1,73;5,41]	0,000*
	4	0,61	1,85	[0,84;4,08]	0,128
Faixa etária	6 (IV/65 ou mais)	0,91	2,50	[1,30;4,81]	0,006*
	0	Ref.	1,0		
Estádio *	1	-0,91	0,40	[0,16;0,97]	0,047
	2	-0,11	0,89	[0,45;1,76]	0,742
	3 (IV/não branco)	0,57	1,77	[1,19;2,60]	0,004*

Estádio *	0	Ref.	1,0		
	1	-0,20	0,82	[0,10;6,80]	0,852
	2	0,95	2,60	[0,90;7,52]	0,078
	3 (IV/++)	0,98	2,67	[1,08;6,61]	0,033*
	4	0,97	2,63	[0,91;7,59]	0,074
Fumo	9 (IV/++++)	1,56	4,77	[2,08;10,91]	<0,0001*
Estádio *	0	Ref.	1,0		
	1	0,28	1,33	[0,54;3,25]	0,533
	2	0,01	1,01	[0,54;1,90]	0,977
	3 (IV/++)	0,62	1,86	[1,04;3,35]	0,038*
	4	0,04	1,05	[0,51;2,13]	0,903
Bebida	6 (IV/++++)	1,07	2,92	[1,79;4,74]	<0,0001*
Estádio * Localização	0	Ref.	1,0		
	1	0,21	1,24	[0,48;3,16]	0,658
	2	-0,39	0,68	[0,33;1,37]	0,275
	3	0,08	1,08	[0,56;2,09]	0,811
	4	-0,23	0,80	[0,42;1,51]	0,486
	6	0,42	1,53	[0,94;2,46]	0,084
	8	0,05	1,06	[1,26;2,86]	0,903
	9 (IV/hipo/orofar)	0,87	2,39	[1,54;3,31]	<0,0001*
	12	0,33	1,39	[0,76;2,56]	0,283

* significativos ao nível de 5%.

Tabela 26 - Análise univariada das interações das covariáveis com estadiamento clínico para pacientes com carcinoma espinocelular, através do modelo de riscos proporcionais de Cox. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	INTERAÇÃO	Coef.(βi)	HR _{bruta}	IC 5% (HR)	P(categoria)
Estádio *	0	Ref.	1,0		
	1	-1,63	0,20	[0,27;1,40]	0,104
	2	0,11	1,11	[0,60;2,60]	0,733
	3	0,28	1,32	[0,80;2,18]	0,281
	4	0,56	1,75	[0,72;4,27]	0,220
Família	6	0,97	2,66	[0,65;10,87]	0,172

	0	Ref.	1,0		
Bebida	1	0,74	2,09	[0,75;5,86]	0,160
*	2	0,16	1,18	[0,67;2,05]	0,566
	3	0,50	1,64	[0,92;2,94]	0,094
Localização	4	0,22	0,80	[0,44;1,48]	0,481
	6	0,39	1,48	[0,91;2,41]	0,118
	8	0,48	0,62	[0,32;1,21]	0,159
Bebida	0	Ref.	1,0		
*	1	0,58	1,78	[0,86;3,66]	0,118
Raça	2	0,20	1,22	[0,77;1,75]	0,393

Na análise de regressão múltipla, o vício de fumar e beber, quando ajustados por outras variáveis, não influenciaram no tempo de sobrevida. Este fato também é discutido por Hindle, ao afirmar que o álcool e fumo são reconhecidos como importantes fatores para o aumento da incidência de câncer de boca. As demais variáveis também não demonstraram efeito no tempo de sobrevida dos pacientes, ficando o “Estadiamento Clínico” como a única covariável significativa como fator prognóstico para casos com diagnóstico de espinocelular, detectados neste grupo de pacientes dos 10 primeiros anos do COB-FOA (Tabela 27).⁶⁵

Foi feita a análise dos resíduos padronizados de Schoenfeld, e observou-se que as curvas não se cruzam embora existam alguns desvios quanto ao paralelismo das curvas, em especial para o estágio I. Esta análise sugeriu não haver evidência de séria violação da suposição de riscos proporcionais.

Vários estudos sobre a procura de fatores prognósticos mostram que o estadiamento clínico da doença no momento do diagnóstico é o que mais tem influência no tempo de sobrevida do paciente.^{6,17,64,131}

Assim como a maioria dos pesquisadores continua no século XXI, a afirmar que o câncer é um sério problema de saúde pública em todo o mundo a alta taxa de mortalidade para câncer intra-oral provavelmente, é devido ao estágio avançado de sua detecção.¹³⁴

Este conceito vem sendo confirmado há algum tempo e uma análise retrospectiva de uma amostra sistemática composta por 2.000 casos de pacientes admitidos no período de 1980 a 1987, no Hospital A. C. Camargo em São Paulo, Brasil, considerado o maior centro de referência de câncer no país, do total de casos, onde 177 (8,9%) apresentaram tumor de boca, e, na análise, o principal indicador prognóstico foi o estágio clínico no momento da admissão do paciente no hospital.³³

Tabela 27 - Modelo final dos fatores de prognósticos para pacientes com carcinoma espinocelular, através do modelo de riscos proporcionais de Cox. COB-FOA-UNESP, 1991/2000.

VARIÁVEL	CATEGORIA	Coef.(β i)	HR _{bruta}	IC 5% (HR)	P(categoria)
Estádio	I	Ref.	1,00		
	II	0,69	1,99	[0,75;5,23]	0,1650
	III	1,18	3,25	[1,27;8,29]	0,0140
	IV	1,82	6,17	[2,51;15,14]	<0,0001

A estimativa da *HR* entre pacientes que no momento do diagnóstico estava em estágio clínico III é igual a 3,25 e para aqueles em estágio clínico IV o *HR* é igual a 6,17. O paciente diagnosticado em estágio IV tem 6 vezes a chance de morrer por câncer com diagnóstico de espinocelular do que o paciente diagnosticado em estágio I.

Estes resultados estão em concordância com outras pesquisas sendo que, Coelho et al. afirmam em seu artigo que "aceita-se universalmente o estágio clínico no momento da admissão como sendo um dos mais importantes indicadores de prognóstico".³³

Em estudo realizado anteriormente nesta mesma região observou-se a localização anatômica do tumor constituía também fator prognóstico para câncer de boca, sendo a região jugal com *HR* igual a 15,99, palato duro igual a 11,66, língua igual a 9,43 e gengiva igual a 7,60, foram as que apresentaram maiores estimativas, em relação ao lábio inferior.¹²⁵

A diferença do modelo final deste estudo com o modelo final do estudo realizado anteriormente se deve, principalmente, ao fato de que neste presente estudo não foi incluída localização lábio, o que muda completamente a comparação entre as regiões anatômicas.

Portanto, neste estudo, verifica-se que estágio clínico do tumor no momento do diagnóstico foi o único fator prognóstico que influenciou no tempo de sobrevida dos pacientes.

6 CONCLUSÃO

Esta pesquisa permitiu verificar que, segundo o modelo de regressão de Cox, o fator prognóstico que mais influenciou a sobrevida de pacientes com carcinoma espinocelular foi o estadiamento clínico no momento do diagnóstico. Assim, dos pacientes em estágio I somente cinco morreram pelo agravo, enquanto que os casos que foram diagnosticados em estágio IV, corresponderam a 114 pacientes mortos pela doença. Os casos mais avançados (III e IV) corresponderam a 75% dos casos (209 casos) e sendo que destes, 72% foram a óbito por câncer.

As taxas de sobrevida de 5 anos para os pacientes diagnosticados em estádios I, II, III e IV foram, respectivamente, 81,73%, 59,20%, 39,32% e 20,57%.

A sobrevida acumula de um ano dos pacientes diagnosticados em estágio IV (56,74%) foi menor que a calculada para 5 anos em estágio II (59,20%).

Verificou-se, portanto, que fumo e bebida e as variáveis demográficas, sexo, idade e raça, não se constituíram em fatores prognósticos para a sobrevida dos pacientes. Entre as variáveis estudadas, o estadiamento clínico do paciente foi o único fator prognóstico estatisticamente significativo para os pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular em Boca, Língua, Assoalho, Orofaringe, Hipofaringe e Laringe nos 10 primeiros anos de funcionamento do Centro de Oncologia Bucal da FOA-Unesp.

REFERÊNCIAS

1. AFONSO JÚNIOR, W.; SPOSTO, M. R.; SCULLY, C.; NAVARRO, C. M.; ONOFRE, M.A. Oral carcinoma and potentially malignant lesions in Brazil. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 30B, n. 2, p. 142, 1994.
2. ALLISON, A.; FRANCO, E.; FEINE, J. Predictors of professional diagnostic delays for upper aerodigestive tract carcinoma. **Oral Oncol.**, v. 34, n. 2, p.127-132, 1998.
3. ALLISON, P.; FRANCO, E.; BLACK, M.; FEINE J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. **Oral Oncol.**, v. 34, n. 2, p.147-153, 1998.
4. ALVI, A. Oral cancer: how to recognize the danger signs. **Postgrad Med.**, v. 99, n. 4, p.149-152, 155-156, 1996.
5. ANDRADE, R. P. **Tratamento cirúrgico do câncer da língua e de soalho bucal: análise de resultados e fatores prognósticos.** 1993. 112f. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo, 1993.
6. ANKATHIL, R.; BHATTATHIRI, N. V.; FRANCIS, J. V.; RATHEESAN, K.; JYOTHISH, B.; CHANDINI, R. et al. Mutagen sensitivity as a predisposing factor in familial oral cancer. **Int. J. Cancer**, v. 69, n. 4, p. 265-267, 1996.
7. ANKATHIL, R.; MATHEW, A.; JOSEPH, F.; NAIR, M. K. Is oral cancer susceptibility inherited? Report of five oral cancer families. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 32B, n. 1, p.63-67, 1996.
8. ANTONIADES, D. Z.; STYANIDIS, K.; PAPANAYOTOU, P.; TRIGONIDIS, G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate-I. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 5, p.333-339, 1995.

9. ANTUNES, A. A.; TAKANO, J. H.; QUEIROZ, T. C.; VIDAL, A. K. L. Perfil epidemiológico do câncer bucal no CEON/HUOC/UPE e HCP. **Odontol. Clín.-Cient.**, v. 2, n. 3, p.181-186, 2003.
10. ATULA, S.; GRÉNMAN, R.; LAIPPALA, P.; SYRJÄNEN, S. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity? **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 122, n. 12, p.1313-1319, Dec. 1996.
11. BIAZEVIC, M. G.; CASTELLANOS, R. A.; ANTUNES, J. L.; MICHEL-CROSATO, E. Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 10, p.2105-2114, 2006.
12. BIAZOLA, E. R. **Fatores prognósticos do câncer de soalho bucal.** 1996. 178f. Tese (Livre-Docência) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 1996.
13. BJORDAL, K.; MASTEKAASA, A.; KAASA, S. Self-reported satisfaction with life and physical health in long-term cancer survivors and a matched control group. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 5, p.340-345, 1995.
14. BOING, A. F.; PERES, A. M.; ANTUNES, J. L. Mortality from oral and pharyngeal cancer in Brazil: trends and regional patterns, 1979-2002. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 20, n. 1, p.1-8, 2006.
15. BOLLA, M.; LEFUR, R.; TON VAN, J.; DOMENGE, C.; BADET, J. M.; KOSKAS, Y. et al. Prevention of second primary tumours with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomised study. **Eur. J. Cancer**, v. 30A, n. 6, p. 767-772, 1994.

16. BOYLE, P.; MacFARLANE, G. J.; BLOT, W. J.; CHIESA, F.; LEFEBVRE, J. L.; AZUL, A. M. et al. European school of oncology advisory report to the European commission for the Europe against cancer programme: oral carcinogenesis in Europe. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 2, p. 75-85, 1995.
17. BOYLE, P.; MacFARLANE, G. J.; MAISONNEUVE, P.; ZHENG, T.; SCULLY, C.; TEDESCO, B. Epidemiology of mouth cancer in 1989: a review. **J. R. Soc. Med.**, v. 83, n. 11, p.724-730, 1990.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 741 de 19 de Dezembro de 2005. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20648&word=#>>. Acesso em: 5 abr. 2007.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa de incidência e mortalidade de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6.ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 253p.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Brasil. Coordenação de Programas de Controle de Câncer. **Registro Nacional de Patologia Tumoral: Diagnósticos de câncer no Brasil**. 1981/85. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1991.
22. BRAY, F.; SANKILA, R.; FERLAY, J.; PARKIN, D. M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. **Eur. J. Cancer**, v. 38, n. 1, p.99-166, 2002.

23. CABALLERO, O. L.; DANI, S. U.; SIMPSON, A. J. G. Oncogenes e genes supressores de tumores. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; IYEYASU, H.; KOWALSKI, L. P. **Bases da oncologia**. São Paulo: Marina, 1998. p. 53-69.
24. CAPLAN, D.; HERTZ-PICCIOTTO, I. Racial differences in survival of oral and pharyngeal cancer patients in North Carolina. **J. Public Health Dent.**, v. 58, n. 1, p. 36-43, 1998.
25. CARINCI, F.; PELUCCHI, S.; FARINA, A.; BONSETTI, G.; MASTRANDREA, M.; CALEARO, C. Site-dependent survival in cancer of the oral cavity. **J. Craniofac. Surg.**, v. 8, n. 5, p. 399-404, 1997.
26. CARPENTER, R. D.; YELLOWITZ, J. A.; GOODMAN, H. S. Oral cancer mortality in Maryland. **Md Med. J.**, v. 42, n. 11, p. 1105-1109, 1993.
27. CARVALHO, C. Cresce incidência de câncer da boca no Brasil. **Rev. Bras. Odontol.**, v. 60, n. 1, p.36-39, 2003.
28. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Cancer Survivorship: survive cancer and live. Atlanta: CDC; 2004. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/cancer/survivorship/pdf/brochure.pdf>>. Acesso em: 9 mar. 2007.
29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Current Trends deaths from oral cavity and pharyngeal cancer: United States, 1987. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 39, n. 27, 457-460, 1990.
30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Oral câncer. Atlanta: CDC; 2004. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/OralHealth/topics/cancer.htm>>. Acesso em: 9 jun. 2007.
31. CHEN, J.; EISENBERG, E.; KRUTCHKOFF, D. J.; KATZ, R. V. Changing trends in oral cancer in United States, 1935 to 1985: a Connecticut study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 49, n. 11, p. 1152-1158, 1991.

32. CHEN, Y. K.; HUANG, H. C.; LIN, L. M.; LIN, C. C. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. **Oral Oncol.**, v. 35, n. 2, p.173-179, 1999.
33. COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P.; FRANCO, E. I. F.; CONTESINE, H.; ZEFERINO, L. C. Análise de sobrevida de uma amostra de 2 mil casos de câncer tratados no Hospital A.C. Camargo de 1980 à 1987. **Acta Oncol. Bras.**, v. 13, n. 1/3, p. 8-16, 1993.
34. COLE, D. A.; PATEL, P. M.; MATAR, J. R.; KENADY, D. E, MARUYAMA, Y. Floor of the mouth cancer. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 120, n. 3, p. 260-263, 1994.
35. COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de sobrevida aplicada.** São Paulo: Edgard Blücher, 2006. 367p.
36. COSTA, E. G.; MIGLIORATI, C. A. Câncer bucal: avaliação do tempo decorrente entre a detecção da lesão e início do tratamento. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 47, n. 3, p.283-289, 2001.
37. COX, B.; TAYLOR, K.; TREASURE, E. Trends in oral cancer by subsite in New Zealand. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 2, p.113-117, 1995.
38. COX, D. R. Regression models and life-tables. **J. Roy. Statist. Soc. B.**, v. 34, n. 2, p.187-220, 1972.
39. CROSHER, R.; MITCHELL, R. Incidence of oral cancer in Scotland 1971-1989. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 33, n. 5, p. 333-334, 1995.
40. CURNEEN, C. V. Oral cancer in the Europe Against Cancer programme--an Irish report. **J. Ir. Dent. Assoc.**, v. 40, n. 3, p.61-62, 1994.
41. DAS, S.; DAS, A. K. A review of pediatric oral biopsies from a surgical pathology service in a dental school. **Pediatr. Dent.**, v. 15, n. 3, p.208-211,

- 1993.
42. DAY, G. L.; BLOT, W. J.; AUSTIN, D. F.; BERNSTEIN, L.; GREENBERG, R. S.; PRESTON-MARTIN, S. et al. Racial differences in risk of oral and pharyngeal cancer: alcohol, tobacco, and other determinants. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 85, n. 6, p. 465-473, 1993.
 43. DE STEFANI, E.; OREGGIA, F.; RONCO, A.; FIERRO, L.; RIVERO, S. Salted meat consumption as a risk factor for cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study from Uruguay. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 3, n. 5, p. 381-385, 1994.
 44. DE VISSCHER, J. G.; VAN DEN ELSAKER, K.; GROND, A. J.; VAN DER WAL, J. E.; VAN DER WAAL, I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors - a retrospective analysis of 184 patients. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 56, n. 7, p.814-821, 1998.
 45. DODDS, A. P.; RANKIN, K. V.; JONES, D. L.; SEALS JÚNIOR, R. R. What are you doing about oral cancer? Report of a survey of Texas dentists. **Tex. Dent. J.**, v. 111, n. 6, p.39-41, 1994.
 46. DONALD, P. J.; EIBLING, D. L.; DESATO, L. W. Carcinoma of the oral cavity in a young woman. **Head Neck**, v. 16, n. 2, p. 196-200, 1994.
 47. DOWNER, M. C. Patterns of disease and treatment and their implications for dental health services research. **Community Dent. Health**, v. 10, suppl. 2, p. 39-46, 1993.
 48. ELWOOD, J. M.; PEARSON, J. C. G.; SKIPPEN, D. H.; JACKSON, S. M. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. **Int. J. Câncer**, v. 34, n. 5, p. 603-612, 1984.

49. FABIAN, M. C.; IRISH, J. C.; BROWN, D. H.; LIU, T. C.; GULLANE, P. J. Tobacco, alcohol, and oral cancer: the patient's perspective. **J. Otolaryngol.**, v. 25, n. 2, p. 88-93, 1996.
50. FAVA, A. S. **Fatores clínicos e histopatológicos que contribuem para metástase cervical do carcinoma epidermóide de língua e soalho bucal**: estudo de 133 casos. 1994. 99f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1994.
51. FAYE-LUND, H.; ABDELNOOR, M. Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 32B, n. 2, p.83-90, 1996.
52. FERREIRA, A. B. H. **Novo dicionário da língua portuguesa**. 2.ed. rev. e aum. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1997. 1838p.
53. FRANCESCHI, S.; BIDOLI, E.; NEGRI, E.; BARBONE, F.; LA VECCHIA, C. Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 3, n. 4, p. 299-304, 1994.
54. FRANCO, E. L.; DIB, L. L.; PINTO, D. S.; LOMBARDO, V.; CONTESINI, H. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 46, n. 1, p. 37-46, 1993.
55. FRANCO, E. L.; KOWALSKI, L. P.; OLIVEIRA, B. V.; CURADO, M. P.; PEREIRA, R. N.; SILVA, M. E. et al. Risk factor for oral cancer in Brasil: a case-control study. **Int. J. Cancer**, v. 43, n. 6, p. 992-1000, 1989.
56. FRANCO, E. L. Epidemiology in the study of cancer. In: BERTINO, J. R. (Editor-in-chief). **Encyclopedia of cancer**. San Diego: Academic Press, 1997. v. 1, p. 621-641.
57. FREY, C. M.; McMILLEN, M. M.; COWAN, C. D.; HORM, J. W.; KESSLER, L. G. Representativeness of the surveillance, epidemiology, and end results program data: recent trends in cancer mortality rates. **J. Natl.**

- Cancer Inst.**, v. 84, n. 11, p.872-877, 1992.
58. GOLDBERG, H. I.; LOCKWOOD, A. S.; WYATT, S. W.; CROSSETT, L. S. Trends and differentials in mortality from cancers of the oral cavity and pharynx in the United States, 1973-1987. **Câncer**, v. 74, n. 2, p.565-572, 1994.
59. GOMEZ, D.; FAUCHER, A.; PICOT, V.; SIBERCHICOT, F.; RENAUD-SALIS, J. L.; BUSSIÈRES, E. et al. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 28, n. 6, p. 331-335, 2000.
60. GRAU, J. J.; CUCHI, A.; TRASERRA, J.; FÍRVIDA, J. L.; ARIAS, C.; BLANCH, J. L. et al. Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage. **Oncology**, v. 54, n. 1, p. 38-42, 1997.
61. GUPTA, P. C.; RAY, C. S. Smokeless tobacco and health in India and South Asia. **Respirology**, v. 8, n. 4, p. 419-431, 2003.
62. HAMADA, G. S.; BOS, A. J. G.; KASUGA, H.; HIRAYAMA, T. Comparative epidemiology of oral cancer in Brazil and India. **Tokai J. Exp. Clin. Med.**, v. 16, n. 1, p. 63-72, 1991.
63. HANSEN, O.; SØRENSEN, J. A.; SIEMSEN, S. J.; POULSEN, H. Importance of the time interval between radiotherapy and surgery in oral cancer. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 29B, n. 1, p. 35-38, 1993.
64. HICKS JÚNIOR, W. L.; LOREE, T. R.; GARCIA, R. I.; MAAMOUN, S.; MARSHALL, D.; ORNER, J. B. et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. **Head Neck**, v. 19, n. 5, p. 400-405, 1997.
65. HINDLE, I.; DOWNER, M. C.; SPEIGHT, P. The epidemiology of oral cancer. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 34, n. 5, p. 471-476, 1996.

66. HINDLE, I.; NALLI, F. Oral cancer: a comparative study between 1962-67 and 1980-84 in England and Wales. **Br. Dent. J.**, v. 170, n. 1, p. 15-20, 1991.
67. HOROWITZ, A. M.; GOODMAN, H. S.; YELLOWITZ, J. A.; NOURJAH, P. A. The need for health promotion in oral cancer prevention and early detection. **J. Public Health Dent.**, v. 56, n. 6, p. 319-330, 1996.
68. HOROWITZ, A. M.; NOURJAH, P. A. Factors associated with having oral cancer examinations among US adults 40 years of age or older. **J. Public Health Dent.**, v. 56, n. 6, p. 331-335, 1996.
69. JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. Epidemiology and aetiology of oral cancer in the United Kingdom. **Community Dent. Health**, v. 10, suppl. 1, p. 13-29, 1993.
70. JONES, A. S.; BEASLEY, N.; HOUGHTON, D.; HUSBAND, D. J. The effects of age on survival and other parameters in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. **Clin. Otolaryngol. Allied Sci.**, v. 23, n. 1, p. 51-56, 1998.
71. JONES, A. S.; HOUGHTON, D. J.; BEASLEY, N. J.; HUSBAND, D. J. Improved survival in patients with head and neck cancer in the 1990s. **Clin. Otolaryngol. Allied Sci.**, v. 23, n. 4, p. 319-325, 1998.
72. KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. Am. Stat. Assoc.**, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958.
73. KÁSLER, M. Current state and future perspectives of oncology care in Hungary based on epidemiologic data. **Orv. Hetil.**, v. 146, n. 29, p. 1519-1530, 2005.
74. KELLEHER, N.; LAMAS, M.; McCARTAN, B.; ORMSBY, M. Age standardised incidence rates of lip, tongue and mouth cancers in three regions of Ireland, 1984-1988. **J. Ir. Dent. Assoc.**, v. 39, n. 5, p. 122-124,

1993.

75. KLEINBAUM, D. G.; KUPPER, L. L.; MULLER, K. E. **Applied regression analysis and other multivariable methods**. 2.ed. Boston: PWS-Kent Pub. Co., 1988. 718 p.
76. KOIFMAN, S. Incidência de câncer no Brasil. In: MINAYO, M. C. **Os muitos Brasis: saúde e população na década de 80**. São Paulo: Hucitec/Abrasco, 1995. p. 143-176.
77. KOWALSKI, L. P.; FRANCO, E. L.; TORLONI, H.; FAVA, A. S.; DE ANDRADE SOBRINHO, J.; RAMOS, G. et al. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 30B, n. 3, p. 167-173, 1994.
78. KOWALSKI, L. P.; SABBAGA, J.; FOGAROLE, R. C.; LOPES, L. F. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. São Paulo: Âmbito Editores, 1996. 552 p.
79. LA VECCHIA, C.; LUCCHINI, F.; NEGRI, E.; LEVI, F. Trends in oral cancer mortality in Europe. **Oral Oncol.**, v. 40, n. 4, p. 433-439, 2004.
80. LANDIS, S. H.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P. A. Cancer statistics, 1999. **CA Cancer J. Clin.**, v. 49, n. 1, p. 8-31, 1999.
81. LEE, E. T. **Statistical methods for survival data analysis**. 2.ed. New York: John Willey & Sons, 1992. 482 p.
82. LERMAN, C.; RIMER, B.; ENGSTROM, P. F. Reducing avoidable cancer mortality through prevention and early detection regimens. **Cancer Res.**, v. 49, n. 18, p. 4955-4962, 1989.
83. LLEWELYN, J.; MITCHELL, R. Oral cancer in Scotland. **BMJ.**, v. 306, n. 6875, p. 459, 1993.

84. LLEWELYN, J.; MITCHELL, R. Smoking, alcohol and oral cancer in south east Scotland: a 10-year experience. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 32, n. 3, p. 146-152, 1994.
85. LODI, G. L.; SARDELLA, A.; CARRASSI, A. Oral cancer prevention and dentists' attitude towards smoking. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 2, p. 153, 1995.
86. LORO, R. O. C. Ensino odontológico: câncer bucal. **Rev. Odonto Cienc.**, v. 2, n. 3, p. 61-71, 1987.
87. MA, R.; EPSTEIN, J. B.; EMERTON, S.; HAY, J. H. A preliminary investigation of an association between dental restorations and carcinoma of the tongue. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 4, p. 232-234, 1995.
88. MacFARLANE, G. J.; BOYLE, P.; EVSTIFEEVA, T. V.; ROBERTSON, C.; SCULLY, C. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. **Cancer Causes Control.**, v. 5, n. 3, p. 259-265, 1994.
89. MacFARLANE, G. J.; SHARP, L.; PORTER, S.; FRANCESHI, S. Trends in survival from cancers of the oral cavity and pharynx in Scotland: a clue as to why the disease is becoming more common? **Br. J. Câncer**, v. 73, n. 6, p. 805-808, 1996.
90. MacFARLANE, G. J.; ZHENG, T.; MARSHALL, J. R.; BOFFETTA, P.; NIU, S.; BRASURE, J. et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 3, p. 181-187, 1995.
91. MARSHALL, J. R.; BOYLE, P. Nutrition and oral cancer. **Cancer Causes Control.**, v. 7, n. 1, p. 101-111, 1996.

92. MARTIN, L. M.; BOUQUOT, J. E.; WINGO, P. A.; HEATH JÚNIOR, C. W. Cancer prevention in the dental practice: oral cancer screening and tobacco cessation advice. **J. Public Health Dent.**, v. 56, n. 6, p. 336-340, 1996.
93. MASHBERG, A.; BOFFETTA, P.; WINKELMAN, R.; GARFINKEL, L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. **Câncer**, v. 72, n. 4, p. 1369-1375, 1993.
94. MATHEW, B.; WESLEY, R.; DUTT, S. C.; AMMA, S.; SREEKUMAR, C. Cancer screening by local volunteers. **World Health Fórum**, v. 17, n. 4, p. 377-378, 1996.
95. McCARTAN, B. E.; CROWLEY, M. Oral cancer in Ireland, 1984-1988. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 29B, n. 2, p. 127-130, 1993.
96. MUSCAT, J. E.; RICHIE JÚNIOR, J. P.; THOMPSON, S.; WYNDER, E. L. Gender differences in smoking and risk for oral cancer. **Cancer Res.**, v. 56, n. 22, p. 5192-5197, 1996.
97. NAGAO, Y.; SATA, M.; FUKUIZUMI, K.; HARADA, H.; KAMEYAMA, T. Oral cancer and hepatitis C virus (HCV): can HCV alone cause oral cancer? - a case report. **Kurume Med. J.**, v. 43, n. 1, p. 97-100, 1996.
98. NAUTA, J. M.; VAN LEENGOED, H. L.; STAR, W. M.; ROODENBURG, J. L.; WITJES, M. J.; VERMEY, A. Photodynamic therapy of oral cancer. A review of basic mechanisms and clinical applications. **Eur. J. Oral Sci.**, v. 104, n. 2 (Pt 1), p. 69-81, 1996.
99. ONIZAWA, K.; SAGINOYA, H.; FURUYA, Y.; YOSHIDA, H. Fluorescence photography as a diagnostic method for oral cancer. **Cancer Lett.**, v. 108, n. 1, p. 61-66, 1996.
100. ORMSBY, M. Oral cancer in North Western Ireland: a sixteen year retrospective study. **J. Ir. Dent. Assoc.**, v. 39, n. 5, p. 118-120, 1993.

101. ÖSTMAN, J.; ANNEROTH, G.; GUSTAFSSON, H.; TAVELIN, B. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989-an epidemiological study. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 2, p. 106-112, 1995.
102. PARKER, S. L.; TONG, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P. A. Cancer statistics, 1996. **CA Cancer J. Clin.**, v. 46, n. 1, p. 5-27, 1996.
103. PARKIN, D. M.; PISANI, P.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. **Int. J. Cancer**, v. 54, n. 4, p. 594-606, 1993.
104. PARTRIDGE, M.; LANGDON, J. D. Oral cancer: a serious and growing problem. **Ann. R. Coll. Surg. Engl.**, v. 77, n. 5, p. 321-322, 1995.
105. PINTOS, J.; FRANCO, E. L.; OLIVEIRA, B. V.; KOWALSKI, L. P.; CURADO, M. P.; DEWAR, R. Maté, 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.
106. PITZ, H.; HOWALDT, H. P.; FRENZ, M. Improved TNM classification for cancers of the oral cavity based on the DOSAK central tumor register. **Fortschr. Kiefer Gesichtschir.**, v. 39, p. 167-169, 1994.
107. RAMIREZ-AMADOR, V.; ESQUIVEL-PEDRAZA, L.; OCHOA-CARRILLO, F. J.; CUAPIO-ORTIZ, A.; FRIAS-MENDIVIL, M.; MENESES-GARCIA, A. et al. Cancer of the mobile tongue in Mexico. A retrospective study of 170 patients. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 31B, n. 1, p. 37-40, 1995.
108. RANKIN, K. V.; JONES, D. L.; McDANIEL, R. K. Oral cancer education in dental schools: survey of Texas dental students. **J. Cancer Educ.**, v. 11, n. 2, p. 80-83, 1996.
109. RAO, D. N.; GANESH, B.; RAO, R. S.; DESAI, P. B. Risk assessment of tobacco, alcohol and diet in oral cancer--a case-control study. **Int. J. Cancer**, v. 58, n. 4, p. 469-473, 1994.

110. RAO, D. N.; SHROFF, P. D.; CHATTOPADHYAY, G.; DINSHAW, K. A. Survival analysis of 5595 head and neck cancers--results of conventional treatment in a high-risk population. **Br. J. Cancer**, v. 77, n. 9, p. 1514-1518, 1998.
111. RAPOPORT, A.; KOWALSKI, L. P. O diagnóstico clínico em cabeça e pescoço. In: BRANDÃO, L. C.; FERRAZ, A. R. **Cirurgia de cabeça e pescoço**. São Paulo: Roca, 1989. v. 1, p. 6.
112. RAPOPORT, A. **Câncer da boca**. São Paulo: Pancast, 1997. 213 p.
113. REIBEL, J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. **Med. Princ. Pract.**, v. 12, suppl 1, p. 22-32, 2003.
114. SANKARANARAYANAN, R. Oral cancer in India: an epidemiologic and clinical review. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 69, n. 3, p. 325-330, 1990.
115. SANTANA, J. C.; DELGADO, L.; MIRANDA, J.; SÁNCHEZ, M. Oral cancer case finding program (OCCFP). **Oral Oncol.**, v. 33, n. 1, p. 10-12, 1997.
116. SANTOS, L. R. M.; CERNEA, C. R.; KOWALSKI, L. P.; CARNEIRO, P. C.; SOTO, M. N.; NISHIO, S. et al. Fatores prognósticos em carcinoma espinocelular de lábio inferior: estudo retrospectivo. **Rev. Bras. Cir. Cab. Pesc.**, v. 17, n. 1, p. 58-68, 1993
117. SCHLIEPHAKE, H.; RÜFFERT, K.; SCHNELLER, T. Prospective study of the quality of life of cancer patients after intraoral tumor surgery. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 54, n. 6, p. 664-670, 1996.
118. SCULLY, C.; PORTER, S. ABC of oral health: oral cancer. **BMJ.**, v. 321, n. 7253, p. 97-100, 2000.

119. SIEGELMANN-DANIELI, N.; HANLON, A.; RIDGE, J. A.; PADMORE, R.; FEIN, D. A.; LANGER, C. J. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. **J. Clin. Oncol.**, v. 16, n. 2, p. 745-753, 1998.
120. SILVERMAN JÚNIOR, S.; GORSKY, M. Epidemiologic and demographic update in oral cancer: California and national data - 1973 to 1985. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 120, n. 5, p. 495-499, 1990.
121. SISTY-LEPEAU, N. Oral cancer screening - Are we doing our part? **J. Dent. Hyg.**, v. 69, n. 5, p. 195, 1995.
122. SPIESSL, B.; BEAHR, O. H.; HERMANER, P.; HUTTER, R. V. P.; CHEIBE, O.; SOBIN, L. H. et al. **Atlas TNM: guia ilustrado para classificação de tumores malignos**. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 1993. 359 p.
123. STATA CORPORATION. **Stata statistical software - Release 6.0**. Texas: College Station Stata Corporation, 1999.
124. SUMMERLIN, D. J. Precancerous and cancerous lesions of the oral cavity. **Dermatol. Clin.**, v. 14, n. 2, p. 205-223, 1996.
125. SUNDEFELD, M. L. M. M.; GOTLIEB, S. L. D.; BIAZOLLA, E. R. Prognostic factors and survival of patients diagnosed with primary squamous cell carcinoma of the mouth. In: VARMA, A. K.; ROODENBURG, J. L. N. (Organizadores). **Oral Oncology**. 7.ed. New Delhi: MacMillan India, 2001. v. 7, p. 435-440.
126. SUNDEFELD, M. L. M. M.; SALIBA, O.; SALIBA, N. A. Estudo descritivo da ocorrência de câncer da boca, na população da 9ª Região Administrativa do Estado de São Paulo. **Rev. Odontol. UNESP**, v. 22, n. 1, p. 135-145, 1993.

127. SURVIVAL Data Available From ERBITUX(R) Study in First-Line Treatment of Advanced Head and Neck Cancer. New York: ImClone Systems Incorporated and Bristol-Myers Squibb Company, 2007. Disponível em: <<http://www.oralcancerfoundation.org/news/story.asp?newsId=1709>>. Acesso em: 6 ago. 2007.
128. TAKEZAKI, T.; HIROSE, K.; INOUE, M.; HAMAJIMA, N.; KUROISHI, T.; NAKAMURA, S. et al. Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. **Jpn. J. Cancer Res.**, v. 87, n. 6, p. 555-562, 1996.
129. UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER. **Manual de oncologia clínica**. 6.ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 1999. p. 276-280.
130. VENERONI, S.; SILVESTRINI, R.; COSTA, A.; SALVATORI, P.; FARANDA, A.; MOLINARI, R. Biological indicators of survival in patients treated by surgery for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. **Oral Oncol.**, v. 33, n. 6, p. 408-413, 1997.
131. VERNHAM, G. A.; CROWTHER, J. A. Head and neck carcinoma--stage at presentation. **Clin. Otolaryngol. Allied Sci.**, v. 19, n. 2, p. 120-124, 1994.
132. VIDAL, A. K. L.; SILVEIRA, R. C. J.; SOARES, E. A.; CALDAS JÚNIOR, A. F.; CABRAL, A. C. et al. Prevenção e diagnóstico precoce do câncer de boca: uma realidade no Distrito Sanitário IV - Recife/PE. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v. 17, supl. 2, p. 31, 2003. (Abstract)
133. VOELKER, R. New strategies to fight oral cancer. **JAMA**, v. 276, n. 14, p. 1121, 1996.
134. WALKER, D. M.; BOEY, G.; McDONALD, L. A. The pathology of oral cancer. **Pathology**, v. 35, n. 5, p. 376-383, 2003.

135. WILSON, K. M.; SONKE, R. L.; McDONALD, J. S.; STAMBROOK, P. J.; PAVELIC, L. J.; KLUSMAN, P. et al. Stage of disease confounds apparent relationship between levels of N-ras and duration of survival in head and neck tumours. **Eur. J. Cancer B Oral Oncol.**, v. 32B, n. 2, p. 73-75, 1996.
136. WRAY, A.; McGUIRT, W. F. Smokeless tobacco usage associated with oral carcinoma. Incidence, treatment, outcome. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 119, n. 9, p. 929-933, 1993.