

FATORES PROGNÓSTICOS EM CARCINOMA DE BORDA DE LÍNGUA: ANÁLISE CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA*

Prognostic factors in oral tongue carcinoma: clinical and histopathological analyses

LUCIANO LAURIA DIB¹ LEDA MARIA BUAZAR SABBA²
LOURDES APARECIDA MARQUES³ NEY SOARES DE ARAUJO⁴

No presente estudo avaliou-se 59 casos de carcinoma espinocelular de borda de língua, submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital A. C. Camargo, no período de 1960 a 1980. O objetivo do trabalho foi analisar o valor prognóstico das características clínicas e histopatológicas dos casos. Além da análise individualizada das variáveis histopatológicas, aplicou-se o critério de graduação de malignidade de Anneroth e col. Realizou-se o estudo estatístico através de análise de sobrevida global pelo método de Kaplan e Meier.

Os resultados obtidos mostraram que houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida global entre os estádios clínicos I e IV. A presença de metástase regional no momento do diagnóstico inicial reduziu significativamente as taxas de sobrevida global.

O critério de graduação de malignidade não apresentou correlação estatisticamente significativa quanto à sobrevida global, estando relacionado somente à presença de metástase regional.

A avaliação da espessura de invasão histológica, apresentou forte correlação com a sobrevida global, sendo estabelecida a medida de sete milímetros como determinante de prognóstico.

Unitermos: Neoplasia da língua. Histopatologia. Fatores prognósticos.

Keywords: Mouth neoplasms. Histopathology. Prognostic factors.

* Este trabalho é um resumo da tese de mestrado (LLD) apresentada à Faculdade de Odontologia da USP - Disciplina de Patologia Bucal, havendo sido realizado no Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente.

1 - Diretor do Departamento de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo.

2 - Anatomopatologista, Titular do Centro de Pesquisa do Hospital A. C. Camargo.

3 - Unidade de Epidemiologia e Bioestatística do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer.

4 - Professor Titular da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia - USP.

Endereço para correspondência: Dr. Luciano Lauria Dib - Hospital A. C. Camargo - Departamento de Estomatologia - Rua Professor Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

Introdução

O tratamento e o prognóstico do câncer bucal estão significativamente vinculados ao estágio clínico da doença, sendo que as lesões iniciais apresentam um alto índice de sobrevida e cura. Porém, esta detecção precoce é ainda um fato pouco alcançado, principalmente no Brasil, em função de diversos fatores, entre eles a falta de assistência médica adequada e informação da população (7).

Nesse sentido ressalta-se o papel dos cirurgiões dentistas, como profissionais responsáveis pelo estabelecimento do diagnóstico nas fases iniciais, quando as lesões são ainda assintomáticas, podendo ser identificadas no exame odontológico de rotina. Este aspecto é de suma importância, devendo ser amplamente discutido e divulgado na classe odontológica e na própria população (7).

Entretanto, a evolução dos casos de câncer bucal revela que o prognóstico depende de muitos outros fatores além do estágio clínico, pois muitas vezes o comportamento evolutivo de determinados casos é favorável em lesões bastante avan-

çadas e, outras vezes, muito agressivo em lesões de pequenas dimensões quando diagnosticadas. Dentre os fatores mais relacionados ao comportamento clínico do câncer bucal estão as variáveis histopatológicas de cada neoplasia (1, 6).

O objetivo deste estudo é avaliar e correlacionar as variáveis clínicas e histopatológicas de casos de carcinoma espinocelular de borda de língua, com a finalidade de procurar identificar os possíveis indicadores histopatológicos de prognóstico, visando contribuir para a escolha da terapêutica adequada para cada caso.

É nosso objetivo também, avaliar a eficácia dos critérios de graduação de malignidade descritos na literatura e, para tanto, realizamos a análise das variáveis histopatológicas isoladamente e agrupadas pelo critério de graduação de malignidade de *Anneroth et al.* (1).

Material e métodos

I - Seleção dos casos:

a) Variáveis clínicas

Foram avaliados os prontuários de 81 casos consecutivos dos arquivos do Hospital A. C. Camargo, de pacientes portadores de carcinoma espinocelular de borda de língua, submetidos a tratamento cirúrgico como primeira terapêutica no período de 1960 a 1980.

Desse grupo, 22 casos não apresentavam dados de evolução ou material histopatológico compatível com a análise, restando 59 casos que se constituíram no objeto desse estudo.

A tabela I representa a distribuição dos casos, segundo as variáveis clínicas de sexo, idade, estadiamento clínico TNM (5) e presença de linfonodo palpável clinicamente.

b) Variáveis histopatológicas

As lâminas coradas por hematoxilina-eosina referentes às peças cirúrgicas da ressecção das neoplasias, foram revisadas, avaliando-se as seguintes características histopatológicas: estrutura do tumor, tendência à queratinização, espessura da invasão, atipia nuclear, número de mitoses, embolização linfática, infiltração neural e resposta inflamatória.

Além da avaliação isolada das variáveis histológicas, procedeu-se a graduação de malignidade, seguindo-se os critérios propostos por *Anneroth et al.* (1).

II - Análise estatística

Os métodos estatísticos utilizados foram os seguintes:

a) Correlações de frequências

Para se analisar correlações entre as variáveis, utilizou-se o teste do qui-quadrado em tabelas de contingência de dupla entrada. Análises realizadas em tabelas 2x2 (cotejamento de pares de variáveis dicotômicas) foram sem-

Tabela I - Distribuição dos casos segundo as variáveis clínicas

Variável	Categoria	Número de pacientes
Sexo	masculino	54 (91,5%)
	feminino	05 (8,5%)
Idade	< 60 anos	29 (49,1%)
	> 60 anos	30 (50,9%)
Estádio clínico	I	09 (15,3%)
	II	15 (25,4%)
	III	25 (42,3%)
	IV	10 (17,0%)
Linfonodos palpáveis	Ausente	40 (67,8%)
	Presente	19 (32,2%)

pre feitas sem correção de continuidade para o valor de qui-quadrado obtido. Sempre que necessário, devido as frequências esperadas menores do que cinco ou ao pequeno número da amostra analisada, o teste do qui-quadrado foi substituído pelo teste exato de Fisher para se evitar distorções da significância estatística. Valores exatos de P foram obtidos a partir da distribuição do qui-quadrado quando aplicáveis. Todas as hipóteses alternativas consideradas para efeito de inferência estatística foram bilaterais, isto é, sem expectativa "a priori" da direção da correlação ou da diferença detectada.

b) Sobrevida atuarial

Considerou-se como sobrevida global (SG), o tempo em meses, entre a ressecção cirúrgica e o óbito ou a última data do seguimento. Houve perda de seguimento de 13 (22,0%) casos no período de encerramento do estudo (julho de 1990). A maioria dos óbitos registrados nesta população (47,5%) foram conseqüentes à neoplasia; 28,8% dos casos faleceram por outras causas nesse período de observação; 1 (1,7%) caso estava assintomático no último exame. O tempo médio de seguimento para todos os pacientes foi de 46,5 meses (mediana: 27,78 meses; tempo máximo: 182,4 meses).

O cálculo dos estimadores atuariais da sobrevida foi feito pela técnica de *Kaplan e Meier* (12). Comparações entre as distribuições de sobrevida para categorias de uma mesma variável foram feitas através do teste de Cox-Mantel. Utilizou-se o programa de microcomputador KMSURV (4) para todas as análises atuariais quanto à sobrevida global e ao intervalo livre de doença.

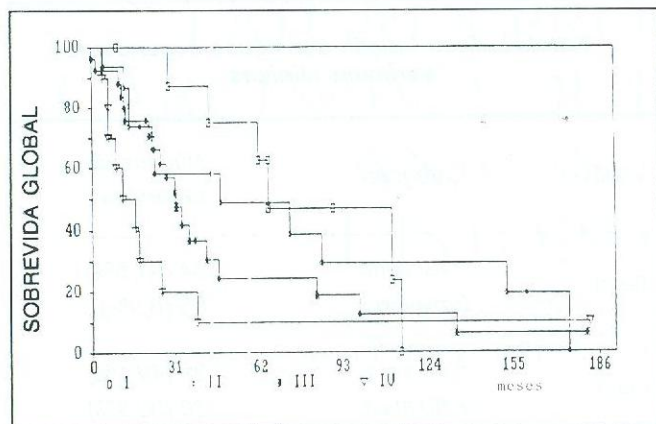


Figura 1 - Curva de sobrevida global segundo o estadiamento clínico (TNM).

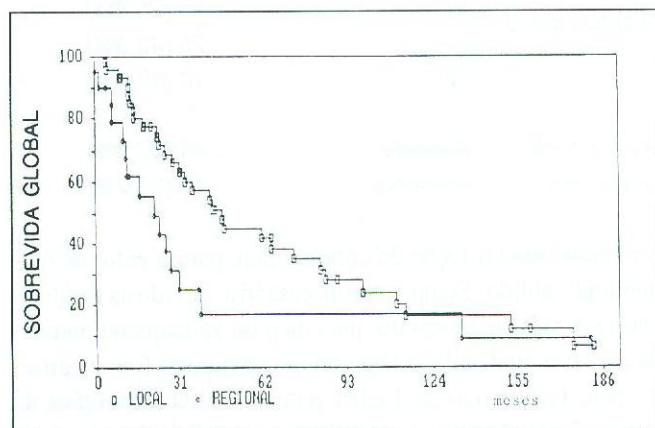


Figura 2 - Curva de sobrevida global segundo a presença de doença local ou com metástase regional no momento do diagnóstico.

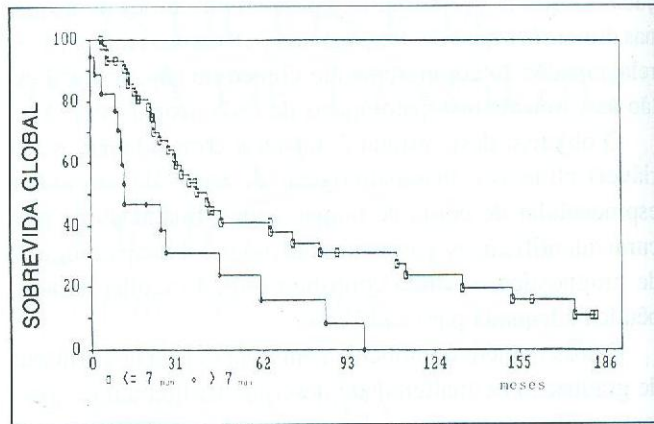


Figura 3 - Curva de sobrevida global segundo a espessura de invasão tumoral em milímetros.

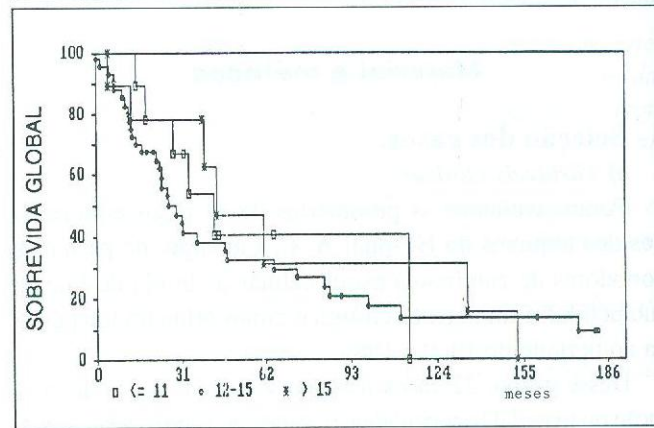


Figura 4 - Curva de sobrevida global de acordo com o escore, segundo o critério de graduação de malignidade de Anneroth et al.

Resultados

I - Correlação de frequências entre as variáveis clínicas, histopatológicas e critério de graduação de malignidade

Não foram encontradas correlações estatisticamente significantes entre as variáveis sexo e idade e as variáveis histopatológicas.

Quanto ao estadiamento clínico, observou-se correlação significativa entre a ocorrência de doença regional (linfonodo clinicamente palpável) e a presença de infiltração neural ($P=0,0110$) e resposta inflamatória discreta ($P=0,0214$). Analisando-se individualmente os estádios clínicos, observou-se correlação estatisticamente significativa entre os estádios III e IV e a presença de infiltração neural ($P=0,0560$) e embolização linfática ($P=0,0066$).

Quando realizada a tabulação cruzada entre as variáveis histopatológicas, houve somente correlação estatisticamente significativa entre a presença de embolização linfática e infiltração neural ($P=0,0086$).

Não houve correlações estatisticamente significantes entre as variáveis clínicas e histopatológicas com o critério de graduação de malignidade de Anneroth et al. (1).

II - Análise de sobrevida global

A sobrevida global (SG) foi controlada para cada uma das variáveis clínicas, histopatológicas e para o critério de graduação de malignidade de Anneroth et al. (1). Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à SG entre os sexos ou grupos etários.

Quanto ao estadiamento clínico (EC), observou-se que os pacientes do EC I apresentaram a maior SG, enquanto os do EC IV a menor SG. Entre esses dois estádios houve diferença bastante significativa, o mesmo não ocorrendo entre os estádios II e III, com curvas bastante semelhantes entre si (figura 1).

Quando avaliados, segundo os grupos de doença local (sem linfonodos palpáveis) e doença regional (com linfonodos palpáveis), houve diferença estatisticamente significativa ($P=0,05$), sendo que a SG do grupo doença local foi maior,

principalmente nos primeiros cinco anos de controle (figura 2).

Dentre todas as variáveis histopatológicas analisadas, somente a tendência à queratinização ($P=0,0001$) e a espessura tumoral ($P=0,003$) apresentaram correlação estatisticamente significativa com a sobrevida global.

Quanto à tendência à queratinização, observou-se que os casos da categoria "intensa queratinização" apresentaram SG menor do que os demais.

Quanto à espessura da invasão, observou-se que os casos com invasão menor do que 7mm apresentaram maior SG do que os demais (figura 3).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as curvas de sobrevida global de acordo com o critério de graduação de malignidade de *Anneroth et al.* (figura 4).

Discussão

O sistema de estadiamento clínico TNM apresenta muitas qualidades, principalmente por avaliar as características fundamentais de um câncer, que são a sua extensão local, disseminação regional e metástases à distância. Porém, é falho somente por avaliar o tumor em duas dimensões, o que não prevê, necessariamente, o seu potencial metastático e também por não levar em conta suas características histopatológicas e a relação imunológica entre o tumor e o hospedeiro (10).

Diversos autores já comprovaram que a classificação TNM é um importante sinalizador de prognóstico nos seus extremos, isto é, nos estádios clínicos I e IV, porém apresenta falhas nos estádios intermediários (15, 26).

No presente estudo este fato foi demonstrado, com os casos de EC I apresentando SG superior aos do estágio IV, no entanto, os estádios clínicos II e III continuaram indefinidos quanto ao prognóstico. No que se refere ao estadiamento clínico é importante ressaltar que os casos com metástase regional no momento do diagnóstico, apresentaram SG reduzida quando comparados aos casos de doença exclusivamente local, fato de acordo com a literatura (9, 17, 20, 22, 23, 25).

A análise das variáveis histopatológicas revelou não haver correlação estatisticamente significativa entre as mesmas, o que sugere que elas ocorram independentemente, sem que uma predisponha ao aparecimento de outra, de acordo com o que demonstraram *Willén et al.* (27).

Com referência à SG, somente as variáveis tendência à queratinização e espessura de invasão, apresentaram correlação estatisticamente significativa. Na análise da variável tendência à queratinização, o resultado obtido foi contrário ao que foi proposto por *Broders* (3), sendo que os casos com maior grau de queratinização apresentaram SG menor que os demais. Este resultado deve ser avaliado com cautela, em função do número reduzido de casos estudados e distribui-

ção irregular entre as categorias de queratinização. Concorramos com os diversos autores que julgam que esta característica não é representativa do comportamento biológico da neoplasia e que a interpretação da quantidade de queratinização é muito variável, de acordo com diferentes observadores e locais avaliados do tumor (6, 19).

Quanto à espessura da invasão da neoplasia, os resultados obtidos estão de acordo com os da literatura, (2, 8, 14, 16, 18, 24, 26) sugerindo apresentar um forte papel quanto ao prognóstico e indicação terapêutica. No presente estudo, a espessura de 7mm apresentou-se como indicador de prognóstico. Os casos com menor valor que esta marca apresentaram SG maior que os demais. Houve também correlação importante entre a espessura e a presença de metástases regionais, sendo que somente 26,2% dos casos com espessura menor que 7mm eram metastáticos, enquanto que 47,1% dos casos com espessura maior que 7mm já apresentavam metástase. Possivelmente, com um número maior de casos estudados, poder-se-ia encontrar resultados semelhantes aos de diversos autores que mostraram relação entre a espessura e a presença de metástases regionais (8, 14, 18, 24).

As diferenças encontradas na literatura quanto à medida ideal da espessura como marcador prognóstico, provavelmente devem-se ao fato da heterogeneidade de casos avaliados nos diferentes estudos, sendo que, para cada localização anatômica e extensão clínica da neoplasia, deve existir uma espessura crítica quanto ao prognóstico e, esta talvez seja a maior dificuldade a ser transposta, necessitando-se de um amplo estudo com grande número de casos para conclusões definitivas.

As variáveis histopatológicas, infiltração neural e embolização linfática, embora não tenham apresentado correlação significativa com a SG, apresentaram relação importante com a presença de metástase regional, tornando-as um indicador de prognóstico indireto, de forma que julgamos que devam ser sistematicamente avaliadas tanto nas peças cirúrgicas, como nas biópsias incisionais, a fim de planejamento terapêutico, principalmente para identificação de possíveis metástases ocultas.

Em relação ao padrão de resposta inflamatória, não foram encontrados resultados significativos quanto à SG, havendo correlação com a presença de metástase regional nos casos de resposta inflamatória discreta. Porém, julgamos que a resposta para a relação agressão/defesa não esteja no estudo da reação inflamatória quantitativa e inespecífica, mas sim através de estudos imunológicos específicos que já vêm sendo realizados por diversos autores (11, 13, 21).

Na análise do critério de graduação de malignidade de *Anneroth et al.* (1), não foi encontrada correlação significativa com a SG, porém houve discreta correlação com a pre-

sença de doença metastática nos casos com escore maior, o que já representa um indicador prognóstico, que poderia ser confirmado estatisticamente com um número maior de casos. No entanto, concordamos com *Crissman et al.* (6), que julgam que em um critério de graduação histológica, somente devam ser avaliadas as características que demonstrem valor prognóstico isoladamente. No critério de malignidade estudado, confere-se demasiada importância a variáveis de difícil identificação e pouco valor prognóstico isolado, como por exemplo, número de mitoses, atipia nuclear e membrana basal, deixando de lado outras variáveis objetivas e de comprovado significado, como espessura, infiltração neural e embolização linfática.

Concluindo, julgamos que da mesma forma que do ponto de vista clínico, a extensão da neoplasia é um fator de extrema importância para o prognóstico; o patologista deve

buscar na análise histopatológica todas as características que determinem o seu estágio de invasão, através da espessura, infiltração neural, embolização linfática e resposta inflamatória específica, que sugerem maior significado prognóstico do que a própria "aparência" histológica da neoplasia.

Sem dúvida, o patologista deve desempenhar um papel de extrema importância no processo de diagnóstico e escolha terapêutica, cabendo-lhe uma função muito mais complexa do que fornecer somente o diagnóstico, que é o de reunir o maior número de informações histológicas possíveis em cada caso, orientando o clínico ou cirurgião sobre o eventual comportamento biológico esperado para este caso.

Finalizando, concordamos com a proposta de *Rasgon et al.* (18) de realização de amplo estudo multiinstitucional para padronização internacional do significado clínico destas variáveis e seu real valor prognóstico.

Summary

In the present study, 59 cases of squamous cell carcinoma of oral the lateral side of oral tongue, wich received surgery treatment at A. C. Camargo Hospital, between 1960 at 1980, were investigated. The aim of this study was to analyse the prognostic value of the clinical and histopathological characteristics of the cases. Besides the individualized analysis of the histopathological variables, the criterion of malignancy grade developed Anneroth et al., were applied.

For the statistical analysis, the correlation of variables and the overall survival analysis were employed, using the method of Kaplan and Meier. The results showed a significant difference of overall survival between the clinical stages I and IV. The presence of regional metastasis at the first exam has been responsible for reducing the overall survival significantly.

The criterion of malignancy grade have not presented any significant statistical correlation as far as overall survival is concerned, but they have been related to the presence of regional metastasis.

The histopathological evaluation of tumour thickness was quite significant to overall survival, being established the measure of seven milimeters critical for prognosis.

Referências Bibliográficas

- 1- ANNEROTH, G.; BATSAKIS, J.G.; LUNA, M. - Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J. Dent. Res.*, 95:20-249, 1987.
- 2- BROWN, B. et al. - Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer*, 64:1195-202, 1989.
- 3- BRODERS, A. C. - The microscopic grading of cancer. *Surg. Clin. North Am*; 21:947-62, 1941.
- 4- CAMPOS FILHO, N. & FRANCO, E. - Microcomputer assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier table estimators. *Comput Method Programs Biomed.*, 27:223-8, 1988.
- 5- CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMORS (TNM): Oral cavity. 3 ed. Geneva, UICC, 1978, p. 23-6.
- 6- CRISSMAN, J. D. et al. - Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*, 54:2995-3001, 1984.
- 7- DILL, J. L. et al. - Determinantes de sobrevida em cancer de boca: fatores sociodemográficos e anatômicos. *Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço*, 14:1-9, 1990.
- 8- FRIERSON, JR. H. F.; COOPER, P. H. - Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum. Pathol.*, 17:346-54, 1986.
- 9- GRANDI, C. et al. - Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic applications. *Head Neck Surg.*, 8:67-73, 1985.
- 10- GOEPFERT, H.; SCHANTZ, S. P. - Is it time for biologic staging of cancer? *Head Neck Surg.*, 12:291-2, 1990.
- 11- HIROTA, J. et al. - Immunohistologic study of mononuclear cell infiltrates in oral squamous cell carcinomas. - *Head. Neck. Surg.*, 12:118-25, 1990.
- 12- KAPLAN, E.L.; MEIER, P. - Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 53:457-81, 1958.
- 13- LIEBAU, D.; TONING, T.; ARPS, H. - Extent and diversity of inflammatory cell infiltrates in squamous cell carcinomas and basal cell epitheliomas of the head and neck. *J. Oral Pathol.*, 16:61-8, 1987.
- 14- MOHIT - TABATABAI, M.A. et al. - Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am. J. Surg.*, 152:351-3, 1986.
- 15- MOORE, C.; FLYNN, M.B.; GREENBERG, A. - Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer*, 58:158-62, 1986.
- 16- MOORE, C.; KUHN, J. G.; GREENBERG, R. A. - Thickness as prognostic aid in aerodigestive tract cancer. *Arch. Surg.*, 121:1410-4, 1986.
- 17- PLATZ, H. et al. - The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. *J. Maxillofac. Surg.*, 11:3-12, 1983.
- 18- RASGON, B. M. et al. - Relation of lymph node metastasis to

- histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: a case series and literature review. *Laryngoscope*, 99:1103-10, 1989.
- 19- RICH, A. M. & RADDEN, B. G. - Prognostic indicators for oral squamous cell carcinoma: a comparison between the TNM and STNMP systems. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 22:30-6, 1984.
- 20- ROLLO, J. et al. - Squamous carcinoma of the base of the tongue: a clinicopathologic study of 81 cases. *Cancer*, 47:333-42, 1981.
- 21- SCHANTZ, S. P.; LIU, F. J. - An immunologic profile of young adults with head and neck cancer. *Cancer*, 64:1232-7, 1989.
- 22- SCHULLER, D. R. et al. - The prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. *Laryngoscope*, 90:557-70, 1980.
- 23- SHEAR, M.; HAWKINS, D. M.; FARR, H. W. - The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer*, 37:1901-7, 1976.
- 24- SPIRO, R. H. et al. - Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to tongue and floor of the mouth. *Am. J. Surg.* 152:345-50, 1986.
- 25- TEICHGRAEBER, J. F.; CLAIRMONT, A. A. - The incidence of occult metastasis for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head Neck Surg.* 7:15-21, 1984.
- 26- URIST, M. M. et al. - Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am. J. Surg.* 154:411-4, 1987.
- 27- WILLÉN, R. et al. - Squamous cell carcinoma of the gingiva. *Acta Otolaryngol.*, 79:146-54, 1975.