

**INFLUÊNCIA DE SINTOMAS, COMORBIDADES E
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO PROGNÓSTICO DOS
PACIENTES COM CARCINOMA ESPINOCELULAR DE
LÍNGUA ORAL E ASSOALHO DE BOCA**

KARINA DE CÁSSIA BRAGA RIBEIRO

Dissertação de Mestrado apresentada à Fundação
Antônio Prudente para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências.

Área de concentração:
Oncologia

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ PAULO KOWALSKI

São Paulo

1999



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Ribeiro, Karina de Cássia Braga

Influência de sintomas, comorbidades e características clínicas no prognóstico dos pacientes com carcinoma espinocelular de língua oral e assoalho de boca / Karina de Cássia Braga Ribeiro. -- São Paulo, 1999.

p.50

Dissertação(mestrado)–Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.
Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1.NEOPLASIAS BUCAIS 2.CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/sintomas 3.COMORBIDADES 4.NEOPLASIAS/estadiamento 5.PROGNÓSTICO.



*Aos meus pais, por todos os sacrifícios,
ensinamentos, e por todo amor.*

ÍNDICE

Introdução	1
Objetivos	9
Artigo Científico.....	10
Discussão	36
Conclusões	40
Referências bibliográficas.....	41

AGRADECIMENTOS

AO PROF. DR. LUIZ PAULO KOWALSKI, meu orientador neste trabalho, pela paciência, disposição, confiança , por incentivar o desenvolvimento de nossas idéias e ideais, e por fazer, com "toque de gênio", que estes se tornem ciência.

AO DR. HUMBERTO TORLONI, por todas as oportunidades concedidas, pela compreensão, apoio, estímulo, e pela sabedoria infinita que, paradoxalmente, me faz acreditar que mais vale um pouco do estudo da humanidade do que toda a convencional ciência do mundo.

AO PROF. DR. RICARDO RENZO BRENTANI, pelo incentivo à pesquisa e pela criação deste curso de Pós-Graduação, que, com certeza, consolidará a liderança da instituição nas áreas de ensino, pesquisa e de assistência.

AO DR. LUÍS EDUARDO COELHO ANDRADE E DR. LUIZ FERNANDO LIMA REIS, pela habilidade, em diferentes épocas, para definir os rumos deste Curso de Pós-Graduação.

À DRA. MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA LATORRE, pela amizade, carinho e disposição em compartilhar comigo seus conhecimentos em Epidemiologia, Metodologia e Estatística, fundamentais na execução deste trabalho.

A TODOS OS DOCENTES DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA, por terem contribuído na minha formação na área oncológica.

AOS DRS. LUCIANO LAURIA DIB E MARCOS MARTINS CURI, pela primeira acolhida neste hospital e por todos os primeiros ensinamentos em Oncologia, durante a residência em Estomatologia.

A TODOS OS COLEGAS DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ONCOLOGIA DA FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE, pela amizade, estima, apoio e pela oportunidade de convivência enriquecedora, tanto pessoal quanto profissionalmente.

AOS COLEGAS DE PÓS-GRADUAÇÃO, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, que, com bom humor, sempre estiveram dispostos a dividir e a cooperar na pesquisa em câncer de cabeça e pescoço.

A TODOS OS MÉDICOS E FUNCIONÁRIOS DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO E OTORRINOLARINGOLOGIA, pelo incentivo e pela excelênci na assistênciia prestada aos pacientes que lá são atendidos.

ÀS SRAS. IZA ALZIRA CAVALHERI SCONZA E SIMONE DE CÁSSIA FERNANDES OLIVEIRA, pela amizade, estímulo e dedicação no trabalho junto ao Registro Hospitalar de Câncer do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, e pelo inestimável auxílio na conciliação de minhas atividades acadêmicas e profissionais.

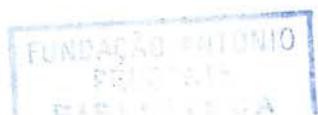
À SRA. ANA MARIA RODRIGUES ALVES KUNINARI, SRTA. FERNANDA VASCONCELOS E SRTA. MÁRCIA MIWA HIRATANI, pela amizade, carinho, e pelo empenho em dar o mais alto padrão de qualidade, humanidade e seriedade a este curso de pós-graduação.

À SRA. HIRDE CONTESINI e a todos os funcionários do SAME pelo valoroso auxílio na cessão dos prontuários, na fase de levantamento de dados deste estudo.

À SRA. SUELY FRANCISCO, SRA. ROSINÉIA AGUIAR CARNEIRO e aos demais funcionários da Biblioteca da Fundação Antônio Prudente, pela sempre presteza, atenção, carinho e empenho na obtenção de material bibliográfico e preparo de referências citadas neste estudo.

A TODOS OS PROFISSIONAIS ATUANDO NA FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE, que imbuídos de um dos sentimentos mais nobres do mundo, a solidariedade, trabalham, com afinco, para devolver a vida e a alegria de viver aos pacientes.

A TODOS OS MEUS AMIGOS, pelo incentivo e apoio, enfim, pelo exercício da amizade.



RESUMO

Ribeiro KCB. **Influência de sintomas, comorbidades e características clínicas no prognóstico dos pacientes com carcinoma espinocelular de língua oral e assoalho de boca.** São Paulo; 1999. [Dissertação de Mestrado – Fundação Antônio Prudente].

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto de sintomas, comorbidades e outras características clínicas na sobrevida global a 5 anos de pacientes com carcinoma espinocelular de língua oral e assoalho de boca tratados cirurgicamente, buscando melhorar as estimativas de sobrevida pela criação de um novo sistema de estadiamento.

O estudo consistiu de uma coorte retrospectiva de 110 pacientes com carcinoma espinocelular de língua oral e assoalho de boca, admitidos no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, no período de Janeiro de 1990 a Dezembro de 1994, e submetidos a tratamento cirúrgico.

A análise multivariada revelou que sintomas, comorbidades e características dos pacientes têm impacto significante na sobrevida global a 5 anos. Este índice de severidade funcional da doença, combinado à classificação TNM, permitiu a criação de um novo sistema de estadiamento por severidade clínica.

A taxa de sobrevida global a 5 anos foi de 33,4%. As taxas de sobrevida global a 5 anos, segundo o estádio TNM eram: estádio I: 64,6%, estádio II: 67,5%, estádio III: 28,9%, estádio IV: 13,1% ($\chi^2=22.88$; $p < 0.0001$). Quando os pacientes foram categorizados de acordo com o novo estadiamento por severidade clínica, as taxas de sobrevida foram: estádio E: 74%, estádio F: 47,1%, estádio G: 28,6%, estádio H: 8,4% ($\chi^2=38.67$; $p < 0.0001$).

Este estudo demonstra que as variáveis clínicas têm impacto no prognóstico de pacientes com câncer bucal tratados cirurgicamente, e a consistência dos resultados confirma que as estimativas de sobrevida podem ser melhoradas pela adição destes elementos à classificação TNM, criando um sistema de estadiamento mais preciso na determinação do prognóstico.

Descritores: Neoplasias bucais. Carcinoma de células escamosas, sintomas. Comorbidade. Neoplasias, estadiamento. Prognóstico.

SUMMARY

Objective: To evaluate the impact of comorbidities, symptoms and patient's characteristics on 5-year overall survival of patients submitted to surgical treatment for cancer of oral tongue and floor of the mouth, and to improve the survival estimates by the creation of a new staging system.

Patients and Methods: A cohort of one hundred ten patients with squamous cell carcinoma of oral tongue or floor of the mouth admitted at a tertiary cancer hospital from January, 1990 to December, 1994, and submitted to surgical treatment was studied. Multivariate analysis distinguished that patient's characteristics, symptoms and comorbidities have a significant impact on 5-year overall survival. This functional severity index combined with TNM stage, created a new clinical-severity staging system.

Results: The 5-year overall survival rate was 33.4%. Survival by TNM cancer stage was 64.6% (stage I), 67.5% (stage II), 28.9% (stage III) and 13.1% (stage IV) ($\chi^2=22.88$; $p < 0.0001$). When patients were categorized according to the new clinical-severity staging system, survival rates were: 74% for stage E, 47.1% for stage F, 28.6% for stage G, and 8.4% for stage H ($\chi^2=38.67$; $p < 0.0001$).

Conclusions: This study demonstrates that clinical variables have prognostic impact on oral cancer surgically treated, and the consistency of results confirms that survival estimates can be improved by the addition of these elements to the TNM classification, creating a more powerful and precise system in the determination of prognosis.

INTRODUÇÃO

O problema do câncer aumentará muito rapidamente nos próximos anos, principalmente devido ao crescimento da população idosa na maioria dos países, impulsionado por um aumento na urbanização e industrialização. No ano 2000, ocorrerão cerca de 10,5 milhões de casos novos, e aproximadamente 6 milhões destes, no mundo em desenvolvimento (ESTEBAN et al. 1995). O câncer que há muito tempo é um grande problema na maioria dos países desenvolvidos, é agora um grande problema de saúde pública em todos os países.

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se, para o ano de 1999, a ocorrência de 7.950 casos novos de câncer de boca no Brasil, correspondendo a 4,6% e a 1,6% da incidência de câncer em homens e mulheres, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1999).

No Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo (CTPHCACC), segundo dados do Registro Hospitalar de Câncer, o câncer de boca (CID-O-2 C01 a C06) foi responsável por 9,1% e 2,0% dos casos de câncer no ano de 1988, em homens e mulheres, respectivamente*. Em 1994, estas taxas mantiveram-se praticamente estáveis, correspondendo a 9,6% para o sexo masculino e igualmente a 2,0% para o sexo feminino (HAMADA et al. 1997). Portanto, o câncer de boca permanece ocupando lugar de destaque entre os cânceres mais incidentes na população brasileira, principalmente entre os homens.

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico mais prevalente, sendo encontrado em 95% dos casos (BRUMINI 1982; DIB et al. 1990). A doença afeta principalmente homens, acima dos 40 anos de idade e, entre as localizações anatômicas intra-

* RIBEIRO KCB. Registro Hospitalar de Câncer: estatística de 1988. São Paulo; Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, 1999. [em elaboração].

bucais, os tumores de língua e assoalho de boca são os mais freqüentes (REGEZI e SCIUBA 1993).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer bucal, o álcool e o tabaco são os mais conhecidos e importantes. Tem sido demonstrado, mundialmente, que o uso do tabaco, dependendo do tipo e da quantidade utilizados, aumenta de 5 a 25 vezes o risco para o câncer de boca, em relação aos não-fumantes. A interação entre estes dois fatores, fumo e álcool, nos tumores de cabeça e pescoço está bem demonstrada, parecendo ser mais variável para o câncer bucal e não simplesmente multiplicativa, como para os tumores de laringe (FRANCO et al. 1989; DAY et al. 1993; SPITZ 1994). A distinção entre os efeitos do fumo e do álcool isoladamente sempre é difícil, já que o consumo de ambos é tão intimamente relacionado. A diminuição no risco ocorre progressivamente à medida que aumenta o período de tempo desde a interrupção do hábito de fumar, desaparecendo completamente após 10 anos de cessação (BLOT et al. 1988; FRANCO et al. 1989).

O papel da dieta também já está bem estabelecido em relação ao câncer bucal, sendo demonstrado que o consumo aumentado de frutas e/ou vegetais, e o resultante aumento na ingestão de vitaminas A e C, está associado com uma redução no risco de câncer de cabeça e pescoço (GRAHAM et al. 1977; MCLAUGHLIN et al. 1988; FRANCO et al. 1989). Estudos recentes sugerem o emagrecimento precedente ao diagnóstico como fator de risco para o câncer bucal, após o ajuste para as co-variáveis (DAY et al. 1993; KABAT et al. 1994). As associações entre emagrecimento e cânceres de outras localizações, incluindo pulmão, CEC de esôfago, laringe, bexiga e estômago, têm sido bem descritas (LEW et al. 1979; POTTERN et al. 1981; NOMURA et al. 1985; KNEKT et al. 1991; KABAT et al. 1992; MUSCAT et al. 1992). É interessante notar que a ocorrência de câncer em todas estas localizações, com a possível exceção do estômago, está relacionada ao tabagismo (KABAT et al. 1994). Mas, nos estudos onde houve ajuste para tal fator, este não alterou os resultados (KABAT et al. 1992;

MUSCAT et al. 1992; KABAT et al. 1994). Estudos futuros de câncer bucal e de outros também relacionados ao fumo deveriam tentar elucidar a relação entre Índice de Massa Corporal (IMC), peso e perda de peso em várias etapas da vida, e o desenvolvimento subsequente de câncer.

Vários estudos têm sido realizados tentando-se relacionar higienização oral deficiente, dentição e uso de próteses totais a um aumento no risco de câncer bucal, mas freqüentemente isto não é possível devido à sobreposição dos efeitos do fumo e do álcool, como fatores de confusão. Mesmo assim já foi descrito um risco de câncer bucal três vezes maior em pacientes com dentição inadequada, avaliada por um índice padronizado, após ajuste para fumo e álcool (GRAHAM et al. 1977). Por outro lado, FRANCO e colaboradores (1989), afirmaram, após análise multivariada das variáveis relacionadas às características de higiene bucal dos pacientes, que somente a freqüência de escovação dental se comporta como um marcador genuíno do risco para o desenvolvimento do câncer oral. Mais recentemente, higiene oral deficiente e feridas causadas por dentaduras mal adaptadas foram definidos como fatores de risco para o câncer bucal e os autores acreditam que é improvável que estas associações sejam devidas a controle insuficiente de fatores de confusão (VELLY et al. 1998).

O câncer bucal não é tipicamente relacionado a fatores ocupacionais. Até hoje, em estudos com amostras adequadas na maioria das categorias profissionais, foram encontradas poucas associações estatisticamente significantes. Mas, podemos destacar riscos maiores para colocadores de carpete, trabalhadores expostos a componentes eletrônicos (HUEBNER et al. 1992), bem como, moderadamente reduzidos para trabalhadores que lidam com metais (FRANCO et al. 1989). Neste mesmo estudo, em relação às chamadas ocupações esporádicas ou domésticas, pode ser observado um maior risco de câncer de língua para os que usavam fogão à lenha em suas moradias, o que pode estar relacionado à ventilação inadequada que

ocasiona um maior acúmulo de poluentes no ar ambiente, como já foi determinado, em uma associação similar, para mulheres chinesas com câncer de pulmão (MUMFORD et al. 1987).

A participação dos vírus, especialmente do Papilomavírus humano (HPV), na carcinogênese oral ainda não está bem definida, ainda que as evidências desta estejam aumentando. Em um estudo recente, que revisou toda a literatura a respeito da detecção do HPV em mucosa oral normal, lesões cancerizáveis e carcinomas, concluiu-se que os genótipos de alto risco de HPV estão associados significativamente com os carcinomas orais. Contudo, a presença deste vírus em uma grande proporção de mucosa oral normal faz com que, isoladamente, ele seja um pobre preditor da malignização (MILLER 1996). Contudo, em um estudo recente, incluindo 45 pacientes com CEC da região de cabeça e pescoço, a presença de HPV foi detectada em somente 5 pacientes (11%), todos HPV16 (MIGUEL et al. 1998).

Pouco se sabe sobre o papel dos fatores genéticos nos carcinomas da região de cabeça e pescoço. A susceptibilidade geneticamente determinada a carcinógenos externos pode ser importante na etiologia do CEC de cabeça e pescoço, porque muitas pessoas têm sido expostas ao fumo e ao álcool, mas somente alguns desenvolvem o câncer. Por outro lado, um risco 3,5 vezes maior de desenvolver câncer na região de cabeça e pescoço já foi determinado para parentes em primeiro grau de pacientes com câncer nesta mesma área, chegando até a um risco relativo igual a 14,6 para irmãos gêmeos, o que sugere a predisposição genética como um fator de risco importante para o CEC da região de cabeça e pescoço (COPPER et al. 1995). No Brasil, o risco para desenvolver CEC na região de cabeça e pescoço eleva-se para 1,97 se um parente de primeiro grau teve câncer em qualquer localização anatômica, alcançando 3,65 se o parente teve câncer de cabeça e pescoço (FOULKES et al. 1995).

O tratamento curativo do CEC bucal é possível com cirurgia radical, radioterapia ou com uma combinação de ambos. No passado, a Radioterapia era, mais freqüentemente, o

tratamento de escolha para estes tumores. Mas, nas duas últimas décadas, muitos centros têm usado a cirurgia radical em larga escala para certas localizações da boca, graças ao progresso das técnicas cirúrgicas que hoje possibilitam grandes ressecções e reconstruções (DIB 1997). Na maioria dos estudos atuais, descreve-se freqüentemente a associação Cirurgia-Radioterapia como forma de tratamento para o câncer bucal. Muitos pesquisadores afirmam que os resultados do tratamento para tumores em estádios iniciais são os mesmos com uma ou outra arma terapêutica, sendo necessário, porém, o tratamento combinado para os estádios avançados da doença (WILDT 1989). Porém, a escolha do melhor tratamento inicial para o CEC bucal depende de fatores inerentes ao paciente e ao tumor. Os fatores relativos ao paciente que influenciam nesta decisão incluem o estado nutricional e dental, doenças associadas, uso de álcool e fumo, distância do hospital e a aderência ao tratamento, estilo de vida, ocupação e escolha do paciente. Os fatores importantes referentes ao tumor englobam tamanho, localização, histologia, comportamento biológico e tipo de biópsia. Estes fatores servirão para que, com experiência e bom senso, a equipe oncológica multidisciplinar possa designar o tratamento para cada indivíduo, de maneira que não somente o câncer seja adequadamente tratado, mas que também aspectos importantes de função e estética sejam preservados (BYERS 1995).

O tratamento e o prognóstico do câncer bucal estão significativamente vinculados a diversos fatores. O mais importante fator determinante de um prognóstico sombrio é o estádio avançado da doença ao diagnóstico. Em estudos realizados com a finalidade de avaliar os fatores responsáveis pelo atraso no diagnóstico dos carcinomas de boca e orofaringe, os autores concluíram que os carcinomas iniciais são provavelmente assintomáticos. As eventuais manifestações, mais freqüentemente dor, tumefação e queimação, são confundidas com problemas dentais ou lesões benignas, sendo que estes erros são os responsáveis pelos estádios avançados, quando do diagnóstico (GUGGENHEIMER et al. 1989; MASHBERG et

al. 1989). A localização dos tumores em regiões menos visíveis da boca e o atraso no diagnóstico causado pelos cirurgiões-dentistas ou por outros profissionais não especialistas também geraram diagnóstico de doença já em fase avançada, tendo como principais consequências um aumento significativo dos custos do tratamento e do período de internação hospitalar (KOWALSKI et al. 1994a).

Os fatores prognósticos mais amplamente conhecidos, tamanho do tumor (T) e comprometimento dos linfonodos regionais (N), são inter-relacionados e dependentes de fatores do hospedeiro, agressividade, localização e tempo de evolução do tumor (KOWALSKI et al. 1994a), determinam aumentos ou decréscimos significativos nas taxas globais de sobrevida e influenciam na escolha do tratamento. Assim, também o fazem outros fatores, tais como: espessura tumoral, infiltração perineural, embolização linfática, grau de diferenciação, localização do tumor, idade e sexo dos pacientes (BOFFETTA et al. 1994).

Mesmo depois de um tratamento inicial bem sucedido, 30 a 50 % dos pacientes com carcinomas da região de cabeça e pescoço apresentam recorrência local ou regional, 20 a 30% apresentam metástases à distância e 10 a 40 % desenvolvem um segundo tumor primário, que ocorre mais freqüentemente nesta mesma região do que em qualquer outra. E é por este fato que, mesmo com o aumento das taxas de controle local, propiciado pelos avanços terapêuticos, pouca melhora houve a nível de sobrevida global, já que os segundos tumores primários são a principal causa de morte em pacientes com doenças em estádios iniciais. Devido à alta porcentagem de pacientes apresentando tumores primários múltiplos, na maioria das vezes ocorrendo no trato aero-digestivo superior, esôfago ou nos pulmões, o foco se direciona à prevenção. A orientação aos pacientes, para que parem de fumar, e a instauração de regimes de quimioprevenção (se realmente eficaz, como sugerido em estudos recentes) poderia reduzir a incidência de neoplasias múltiplas, melhorando a sobrevida em até 40% (SCHWARTZ et al. 1994).

O câncer é a segunda causa de morte por doença entre os brasileiros (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1997). As taxas de mortalidade para os carcinomas da boca e orofaringe, em algumas regiões do Brasil, estão entre as maiores do mundo (MIRRA e FRANCO 1987). Graças aos avanços no diagnóstico e tratamento, hoje, um a cada dois pacientes com câncer sobrevive. O aumento progressivo da sobrevida é o objetivo atual, almejando-se, porém, a erradicação da doença em décadas futuras. Ainda que, até hoje, as melhorias nas taxas de sobrevida tenham sido alcançadas quase exclusivamente através do desenvolvimento e aplicação de técnicas de diagnóstico precoce e formas de terapia local, cirúrgica e/ou radioterápica, os mais profundos avanços aguardam a descoberta das causas fundamentais do câncer e de todas as mudanças que ocorrem no indivíduo, uma vez que o processo da carcinogênese é iniciado.

A extensão anatômica da doença pode ser descrita macro e microscopicamente. A função do tumor pode ser descrita por efeitos clínicos responsáveis pela severidade da doença no paciente. O tipo, a duração e a severidade dos sintomas relacionados ao câncer, e o estado funcional do hospedeiro são as manifestações dos efeitos funcionais do tumor (KARNOFSKY 1949; FEINSTEIN 1966; CHARLSON e FEINSTEIN 1974; CLEMENS et al. 1986; NEEL e TAYLOR 1989; TAYLOR et al. 1989; STELL 1990; PEIPERT et al. 1993). Outro aspecto clínico importante é a presença de comorbidades. Mesmo não estando diretamente relacionadas ao câncer, doenças associadas concomitantes podem afetar o curso clínico do câncer, a escolha do tratamento e o prognóstico, sendo particularmente importantes para aqueles cânceres que não são rapidamente fatais e que afetam pessoas acima de 50 anos de idade (por exemplo, próstata, mama, boca, faringe, laringe, bexiga, ovário, útero e linfoma não Hodgkin) (FEINSTEIN et al. 1977; BOYD et al. 1979; WELLS et al. 1984; CLEMENS et al. 1986; CHARLSON et al. 1987; BENNETT et al. 1991; PICCIRILLO et al. 1994).

Apesar de sua excelência para descrever a extensão da disseminação anatômica da doença, a classificação TNM não leva em consideração a biologia clínica do câncer. Várias pesquisas têm demonstrado as deficiências do sistema TNM, ao mesmo tempo que solicitam que este seja melhorado (FEINSTEIN 1966; ZELEN 1973; ADAMI et al. 1986; FEINSTEIN e WELLS 1990; SIGURDSSON et al. 1990; STELL 1990; BAILEY 1991; BARR e BAUM 1992; BURKE e HENSON 1993; PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996). No entanto, nenhuma modificação significante foi realizada desde sua criação. Deste modo, fatores clínicos, tais como sintomas e comorbidades, que são importantes para o estadiamento, determinação do prognóstico e avaliação da eficácia do tratamento permanecem excluídos da classificação.

Deste modo, como já afirmado por outros autores (BURKE e HENSON 1993), para melhorar a nossa acurácia na determinação do prognóstico, é necessária a criação de um novo sistema de estadiamento que contenha as variáveis da classificação TNM, assim como novas variáveis preditivas.

OBJETIVOS

- avaliar o impacto das comorbidades, sintomas e outras características clínicas nas taxas de sobrevida a 5 anos em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para câncer de língua oral e assoalho de boca.
- construir um novo sistema de estadiamento por severidade clínica da doença e avaliar se este se mostra mais eficaz do que a classificação TNM na predição de sobrevida global a 5 anos, sobrevida específica por câncer a 5 anos, sobrevida livre de doença e taxas de recorrência.

IMPACT OF COMORBIDITY, SYMPTOMS AND PATIENTS CHARACTERISTICS ON
THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ORAL CARCINOMAS

Karina de Cássia Braga Ribeiro, DDS¹

Luiz Paulo Kowalski, MD, PhD²

Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, PhD³

Presented at the Annual Meeting of the AHNS, Palm Desert, CA, April 24-27, 1999.

Submitted for publication

Archives Otolaryngology Head and Neck Surgery

INTRODUCTION

Approximately 30000 new cases of oral cavity and pharynx cancer are diagnosed annually in the USA, which represents almost 3% of all tumors in male.¹ Fifty-eight percent of these neoplasms are located in the tongue and in other parts of the mouth. In Brazil, 7950 new cases of mouth cancer are estimated in 1999.² Early diagnosis is the best chance for an effective treatment, with esthetic and functional satisfactory results. Surgery and radiotherapy are the primary modalities of treatment and the choice of therapy depends on factors related to the tumor, to the patient and to the institutional experience.³ The most important prognostic factor is the anatomical extension of the disease, described through the TNM system⁴. Clinical characteristics of the patients, such as severity of the symptoms related to the cancer and medical comorbidities (defined as concomitant diseases not related to the disease under study), are important for therapeutic planning, on the risk of complications and on the prognosis of several types of cancer⁵⁻¹². The addition of these factors to the traditional TNM permitted the creation of new staging systems, superior in the prediction of survival when compared to TNM isolated.^{6-8,13}

This study was designed to evaluate the impact of comorbid conditions, symptoms and patients characteristics on five-year overall survival in patients submitted to surgical treatment for cancer of oral tongue and floor of the mouth.

PATIENTS AND METHODS

Two hundred forty-seven medical charts of patients presenting squamous cell carcinoma in oral tongue or floor of the mouth, admitted at the Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo from January, 1990 to December, 1994 were

reviewed. The following criteria were used for inclusion in the study: histologically confirmed diagnosis, absence of previous oncologic treatment for this primary tumor and surgical treatment with curative purpose, exclusive or as a part of a multidisciplinary approach. A total of 110 patients met the criteria for inclusion in the study.

Data collection from the medical charts was performed using a form specially designed for this purpose. These data included demographic information, symptoms and duration, smoking, alcoholism, associated diseases, TNM staging (UICC/AJCC - 1992)⁴, tumor site, hematocrite, and details about the treatment. Follow-up information contained development of recurrences or second primary tumors and patient status at last objective evaluation. Outcomes measures included 5-year overall survival, 5-year tumor specific survival, recurrence and disease-free survival rates. Patients were followed from the date of diagnosis to the date of last objective evaluation or death. Only 4.5% of the patients were lost to follow-up.

To analyze the significance of the symptoms, we created a classification of severity of the symptoms, using methodology described previously by Pugliano.¹³ Only those symptoms clearly attributed to the cancer were used in the classification of the severity. Using chi-square test we found that among the 8 evaluated symptoms at diagnosis (burning sensation in the mouth, neck lump, oral cavity pain, dysphagia, weight loss, odynophagia, otalgia and oral bleeding), five had predictive potential at the significance level of $p=0.25$: oral cavity bleeding, otalgia, weight loss, dysphagia and neck lump. Neck lump was registered only when patients reported having noted it by themselves. Among patients that described this symptom, 90% were classified as N+ by the physician at clinical examination, and all patients had cervical metastasis histologically confirmed, ie, pN+.

A 25% significance level was selected on the recommendation of Lemeshow and Hosmer¹⁴ for building multivariate models. This level of significance eliminates many

insignificant variables from further analysis but ensures that all potentially explanatory variables are included in the multivariate analysis. The Cox proportional hazards model identified as independent predictors of survival the following symptoms: neck lump ($p=0.0586$), otalgia ($p=0.0113$) and oral cavity bleeding ($p=0.0027$). A symptom-severity staging system was built based on the number of present symptoms (neck lump, otalgia and oral cavity bleeding). Stage was defined as 0 for patients that didn't present any of these symptoms. Stage 1 corresponded to the presence of one of these symptoms and stage 2 corresponded to two or more.

In this study Charlson and National Cancer Institute (NCI) indexes were used to classify comorbidity. Charlson comorbidity index was created starting from a study of mortality rates among patients admitted in a unit of an University Hospital, in the period of one year. This index is pondered and it incorporates the number and the seriousness of the associated diseases. The system of punctuation of this instrument marks values of 1, 2, 3 and 6 for specific diseases present at the hospital admission (Table 1), and later the comorbidity index score is determined by summing the weighted totals of all conditions in a given patient. The index score is then used to formulate the comorbidity stage, based on the chart.¹⁵ The NCI index was created in 1992 by a collaborative group of the National Institute on Aging (NIA) and NCI to evaluate the prevalence of comorbidities in older patients with cancer. This instrument was designed for the collection of information from hospital records. It included 24 comorbidities, such as a history of excessive alcohol intake, cardiovascular diseases, hip fracture, and urinary tract infection. Comorbid conditions were selected according to the leading causes of chronic diseases present in the community-dwelling population as reported by the National Center for Health Statistics, reports in the clinical literature for hospitalized patients, and reports on health status for selected populations.¹⁶ In this study we use the NCI instrument adapted for the NIA/NCI Colon Carcinoma Study Sample.¹⁷ The array of

comorbidities and subcategories are listed in Table 2. Classifications recorded on the abstract form are grouped according to number of conditions present, level of current or historic impact of the condition, and no information available.

The evaluation of staging systems can be done qualitatively or quantitatively. The qualitative comparison of different staging systems can be done on the basis of face validity, clinical sensibility or "common sense"¹⁸. A quantitative description of each development of the composite staging systems is provided by statistical analysis, and in our study the following quantitative techniques were used to compare the performance of the systems: the range of survival gradient, ie, the difference between the highest and lowest survival rates in each staging system (a wide range is obviously desirable); -2 logarithm likelihood χ^2 , ie, the χ^2 for covariates from logistic regression; for comparative purposes, the higher the value of χ_{lt}^2 , the better.

The information contained in the forms was entered in a database (DBase for Windows, Borland International, Scotts Valley, California). Periodically, revisions were performed to verify the internal consistency of the data. For the statistical analysis a commercially available software (SPSS for Windows, release 7.5) was used. Descriptive statistics was used as a preliminary analysis of the relationship between the baseline variables and outcome events. Continuous variables were categorized in order to facilitate the data analysis and their presentation. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method (with log-rank test value being used to compare groups) and Cox proportional hazards model was chosen to identify independent prognostic factors.

RESULTS

The cohort of 110 patients included 93 men and 17 women; 93 patients were Caucasian, and 17 to the other ethnic groups. The patients' age ranged of 31 to 80 years, with a mean of 57.5 years. Fifty-nine patients presented tumors in oral tongue and 51 in the floor of the mouth. All patients were submitted to surgery as primary treatment and 69 patients received radiation as adjuvant therapy.

Table 3 describes the 5-year overall survival rates according to 9 classificatory variables. Five-year overall survival rate was 33.4%. Survival rates were almost equal for the 3 categories of Charlson index and for both sexes. The largest differences in the survival were observed for TNM clinical stage ($p <0.0001$), symptoms staging system ($p <0.0001$), alcohol consumption ($p=0.0075$), comorbidities (NCI) ($p=0.0366$) and hematocrite ($p=0.0374$). The results show that TNM clinical stage, symptoms, comorbidities, age, alcohol use and hematocrite value produced the clearest distinctions in this sample. Figures 1A and 1B show survival curves for all categories of symptoms staging system and comorbidities, respectively.

The first step in the organization of the clinical-severity staging system was the conjunction of symptoms with comorbidities⁸ (first step), producing a functional staging system with the following 5-year overall survival rates: asymptomatic with comorbidity level I (0-3 conditions, according to the NCI index), 46.1% (14/31 patients alive); asymptomatic with comorbidity level II (4 or more conditions, according to the NCI index), 43.3% (9/21 patients alive); symptom stage 1 with comorbidity level I, 52.4% (1/2 patients alive); symptom stage 1 with comorbidity level II, 0% (0/15 patients alive), symptom stage 2 with comorbidity level I, 0% (0/8 patients alive) and symptom stage 2 with comorbidity level II, 0% (0/7 patients alive).

The resulting survival rates allowed us to combine the patients in 2 categories of a functional severity staging system: alpha (including asymptomatic patients, despite of comorbidities level and patients with symptoms stage 1 and comorbidities level I) and beta (including patients with symptoms stage 2 and comorbidities level I and patients with comorbidities level II despite of symptoms stage). The survival rates for the two stages were: alpha, 45.9% (23/80 patients alive) and beta, 0% (0/30 patients alive), demonstrating that survival rates drop significantly with the increase of the symptoms and comorbidities ($p < 0.0001$). The survival curves for these functional stages are shown in the Figure 2.

The conjunction of this functional system with the TNM (second step) defined 8 different categories and it was possible to show an important variation in the prognosis of patients with the same TNM stage and different grades of symptoms and comorbidities, especially in the stages I, II and IV (Table 4). The clinical-severity staging system was then created through the consolidation of the categories, and it contains 4 stages: A, TNM stage I/II and functional severity stage alpha; B, TNM stage III and functional severity stage alpha; C, TNM stage IV and functional-severity stage alpha; and D, any TNM stage with functional-severity stage beta. Five-year survival rates for clinical-severity staging system differed significantly in the four groups: A, 74.2% (14/31 patients alive), B, 33.3% (4/26 patients alive), C, 25.4% (5/23 patients alive) and D, 0% (0/30 patients alive) ($\chi^2=39.25$, $p < 0.0001$).

In addition to the symptoms and comorbidity the following patients characteristics were added: age, alcohol use and hematocrite value. The Cox proportional hazards model identified, in an univariate analysis, 9 variables with impact in the prognosis ($p \leq 0.10$): daily alcohol consumption ($HR=2.3$, $p=0.0083$), neck lump ($HR=2.1$, $p=0.0083$), dysphagia ($HR=2.1$, $p=0.0380$), weight loss ($HR=1.7$, $p=0.0299$), hematocrite $\leq 35\%$ ($HR=1.9$, $p=0.0409$), age > 50 years ($HR=1.8$, $p=0.0608$), NCI comorbidity index level II ($HR=1.6$, $p=0.0386$), otalgia ($HR=2.0$, $p=0.0160$) and oral bleeding ($HR=2.6$, $p = 0.0013$). The clinical-

severity index was built through the multiplication of the values of hazards ratio (HR) for each patient. When the condition was not present, we gave the value of 1 for that category. The score ranged from 1 to 258.23 and the results admitted grouping patients in 3 categories, based on the percentiles 30 and 60: high (score ≥ 8.7), intermediary (score > 3.8 and < 8.7) and low grade of functional commitment (score ≤ 3.8). For example, if a 40-year old patient presented at diagnosis with neck lump, comorbidity level II and dysphagia, this corresponded to a score of 7.056 ($2.1 \times 1.6 \times 2.1$), which referred this patient to the category of intermediary grade of the functional severity index (FSI). Survival analysis also demonstrated a statistically significative difference between the 3 groups of the newly created functional severity index, described as follows: low grade, 63.6%, intermediary grade, 35.2% and high grade, 7.9% ($\chi^2=27.91$, $p < 0.0001$). Therefore, according to the methodology previously described, the next step was the conjunction of this other functional severity index with the TNM. Once again, the categories of the conjunction of the 2 classifications were consolidated to create a clinical-severity staging system, also composed by four stages: E, composed by TNM stage I/II plus low/intermediate grades of functional-severity index (FSI); F, TNM stage I plus high grade FSI or TNM stages III/IV plus low grade FSI; G, TNM stage III plus intermediate grade FSI; H, TNM stage IV plus intermediate grade FSI or TNM stages II/III/IV plus high grade FSI. The algorithm for determination of the new clinical severity stage is described in the Table 5. Five-year overall survival rates for this other clinical-severity staging system were: stage E, 74.0% (14/30 patients alive), stage F, 47.1% (2/16 patients alive), stage G, 28.6% (3/14 patients alive) and stage H, 8.4% (4/50 patients alive), similar to those previously obtained for the stages A, B, C and D, and also with important statistical significance ($\chi^2=38.67$, $p < 0.0001$). The survival curves are shown in the Figure 3.

The comparison among the systems demonstrated that both clinical-severity staging systems: the “classical” and the newly elaborated starting from our new functional severity

index exhibited similar survival gradients in five years (74.2% and 65.6%, respectively). We also could note that they overcame TNM, that presented the lowest value of the chi-square test (22.88) and survival gradient (54.4%).

It also could be recognized the evident advantage of this new clinical-severity staging system (addition of the variables age, alcoholism and hematocrite) over the other classifications, in the prediction of tumor specific survival, being chosen as the best predictor in a Cox proportional hazards risk model (stepwise forward) ($\chi^2=35.77$, $p < 0.0001$). The new clinical severity staging system also have competence to predict recurrence rates as well as disease free survival, as shown in the Table 6.

DISCUSSION

For more than 30 years TNM system⁴ has been universally accepted and widely used as the basis of cancer staging. Their macroscopic and microscopic classifications provide a reasonably precise description of the extent of disease. The system fails however for not including information about the clinical biology of the cancer, which is expressed by both structural format and physiological function in the patient. Gross anatomy (extent of disease), microscopic appearance (cell type, degree of differentiation, etc.), and biomolecular characteristics (tumor markers, ploidy, etc.) are different ways to describe tumor morphologic structure.¹⁹ Cancer symptoms (type, duration and severity)²⁰ and the performance status of the host¹¹ are clinical elements that represent the severity of illness in a patient. Comorbidity is another important aspect of clinical biology for being able to affect the choice of treatment and prognosis, in spite of the fact that is not related to the cancer itself.^{5,7-8,11}

Symptoms are the result of the interaction between host patient and malignancy providing important prognostic information already described in previous studies for different

types of cancer.⁷⁻⁸ Previous studies on laryngeal and oropharyngeal cancer prove that symptom severity contribute with additional prognostic data not available from anatomic staging alone.^{9,13} Pugliano et al. demonstrated in patients with head and neck cancer that four symptoms - dysphagia, otalgia, neck lump and weight loss - were found to be independent predictors of survival duration. A composite staging system was created on basis of the 4 symptoms and when symptom severity stage was entered in a proportional-hazards model along with TNM stage, comorbidity, age and alcohol use, all 5 variables were independently predictive of survival duration.²¹ In fact, at a first time we used the same methodology of Pugliano¹³ to build the symptom staging system. Probably our significant symptoms were different because we studied only patients with carcinomas of the oral tongue and floor of the mouth, but our findings that symptoms as neck lump, otalgia, dysphagia, weight loss and oral cavity bleeding are prognostic determinants substantiate similar results published in the literature for patients with head and neck cancer.^{13,21,22}

Patients general health status directly influences treatment planning and estimates of prognosis. A less aggressive or even palliative treatment may be proposed to a patient that is considered "too sick" to tolerate preferred treatment. Therefore an analysis of comorbidity should be included in any interpretation of outcome.^{5,9} The National Cancer Institute recommends that future multi-institutional studies in head and neck cancer should be stratified according to variables regarding to medical comorbidities, performance status and a measure of alcohol and tobacco use, considered as definitely important and easy to obtain.²³

The impact of comorbidity is most clearly evident in cancer that are not rapidly fatal. Thus, when comorbidity is included in a staging system, patients with higher survival rates show the best improvements in prognostic stratification. On the other hand, the effects of the comorbid conditions has been found to be more important in older patients and needs to be assessed independently from functional status.²⁴

We can't apply the Kaplan- Feinstein index (KFI) to measure comorbidity because this one is significantly more difficult to use and apply than the Charlson index (CI). This can be related to the multiple criteria required for the application of the KFI, that divides comorbid conditions into 13 categories, each having three severity grades. Severity grading within each category requires specific documentation of many tests and evaluations to establish the comorbid stage²⁵. In the retrospective study of Singh et al²⁶ the KFI index was significantly more difficult to use and apply than CI. This study also established the validity of the CI in the head and neck cancer population and suggests that it may be better suited for use in retrospective studies of comorbidity because it is easier to use and comparable to the KFI in the prediction of survival. In 1992, the National Institute on Aging (NIA) and the National Cancer Institute (NCI) initiated a study to assess the prevalence of comorbid conditions in elderly patients with cancer. Seven cancer sites were selected for the study: breast, cervix, ovary, prostate, colon, stomach, and urinary bladder²⁷. In 1996, a report on approximately 7600 patients in the study sample described the NIA/NCI approach to developing information on comorbidity in elderly patients and addressed the chronic disease burden (i.e., comorbidity) and severity for six particular conditions: arthritis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, gastrointestinal problems, heart-related conditions, and hypertension. Comorbidity data were matched with data from the conventional SEER monitoring system. Analyses showed that hypertension is the most prevalent condition, as in our patients, and is also much more common as a current management problem rather than as a history for the NIA/NCI/SEER study patients¹⁶.

As described by Guralnik in 1996²⁸, a variety of assessment techniques have been used for measurement of comorbidity and have demonstrated the association of increased level of comorbidity with a variety of adverse health outcomes. The most basic measure of comorbidity is a sum of the number of conditions present. Although there is probably no

single best way to assess comorbidity in all circumstances, many different approaches have proven valuable in demonstrating the presence of substantial comorbidity and in studying its impact. When evaluating patients, whether in observational epidemiologic studies or in clinical trials, it is clearly important to consider the potential effect that comorbidity may exert on the outcomes of interest. Therefore continued research is needed to evaluate current techniques for assessing comorbidity and to develop new approaches to measuring this important concept²⁸.

Several studies have applied multivariate analysis to large patient populations in an attempt to identify significant prognostic factors in head and neck cancer. Age²⁹ and alcohol use³⁰ have been reported as correlated with survival. Moderate anemia appears to be an independent prognostic factor in squamous cell carcinoma treated with radiation therapy alone.³¹ An alcoholic-severity staging system developed by Deleyiannis et al. demonstrated a distinct prognostic gradient across stage for all sites of head and neck cancer.³⁰ The inclusion of alcohol use in our functional severity index is based on the high prevalence of alcohol use in patients with head and neck cancer that requires a comorbidity measure containing alcohol-specific information. Our results confirm that the incorporation of alcoholism, as well as of age and hematocrite value in this index provides even greater prognostic information than previous comorbidity instruments. Besides it complies with one of the five major purposes of the multivariable analysis: to assign simple rating scores to important variables and combine them into a single risk score to predict outcomes of individual patients.³²

This study revealed a improved capacity of this new system to predict rates of recurrence and disease-free survival, when compared to other systems. The disease-free and tumor-specific survival were lower for patients with advanced stages of new clinical severity system, independently of the treatment (surgery only or combined with radiotherapy). This is similar to a previous study in the literature in young patients with head and neck cancer and



advanced comorbidity.²⁶ The reasons can be a lower level of antitumor activity in patients with advanced comorbidity or simply biases of the physician in the treatment planning. These findings suggest that aggressive follow-up is especially important for patients with advanced comorbidity to warrant earlier detection of cancer recurrence.²⁶ However other studies for oropharyngeal and oral cavity cancer did not get to prove that clinical-severity staging system can do well at predicting recurrence rates.^{13,22}

This study demonstrates that clinical variables have prognostic impact on cancer of the oral tongue and floor of the mouth surgically treated, and the consistency of results confirms that survival estimates can be improved by the addition of these elements to the TNM system, creating a more powerful and precise system in the determination of prognosis.

REFERENCES

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.
2. Ministério da Saúde. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 1999. Rio de Janeiro, INCA, 1999.
3. Byers RM. Factors affecting the choice of initial therapy in oral cancer. Semin Surg Oncol 1995;11:183-189.
4. Hermanek, P, Sobin, LH, ed. UICC TNM Classification of malignant tumors. 4 th ed. 2nd rev. Berlin: Springer-Verlag, 1992.

5. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Dis* 1970;23:445-468.
6. Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews Jr JF, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging-system and a reappraisal of prognosis and treatment. *J Chron Dis* 1977;30:277-305.
7. Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz RI. Comorbid and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. *Arch Intern Med* 1984;144:2004-2009.
8. Clemens JD, Feinstein AR, Holabird N, Cartwright S. A new clinical-anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prostatic cancer. *J Chron Dis* 1986;39:913-928.
9. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx: five-year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:83-92.
10. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:1-33.
11. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:104-110.
12. Feinstein AR, Schimpff CR, Hull EW. A reappraisal of staging and therapy for patients with cancer of the rectum. *Arch Intern Med* 1975;135:1441-1453.

13. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, et al. Clinical-severity staging system for oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1118-1124.
14. Lemeshow S, Hosmer D. Applied logistic regression analysis. New York, NY:John Wiley & Sons;1989.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373-383.
16. Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, et al. Cancer and comorbidity in older patients: a descriptive profile. *Ann Epidemiol* 1996;6:399-412.
17. Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 1998;82:2123-2134.
18. Feinstein AR. Clinimetrics. New Haven: Yale University Press;1987.
19. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996;77:834-842.
20. Feinstein AR. On classifying tumors while treating patients. *Arch Intern Med* 1985;145:1789-1791.

21. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA, Simpson JR. Symptoms as an index of biologic behavior in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:380-386.
22. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA, Simpson JR. Clinical-severity staging system for oral cavity cancer: five-year survival rates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:38-45.
23. Weymuller Jr EA. Clinical staging and operative reporting for multi-institutional trials in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1997;19:650-658.
24. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582-1587.
25. Kaplan MH, Feinstein, AR. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 1974;27:387-404.
26. Singh B, Bhaya M, Zimbler M, et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1998;20:1-7.
27. Havlik RJ, Yancik R, Long S, et al. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994;74:2101-6.

28. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol*, 1996;6:376-80.
29. Kowalski LP, Alcântara PSM, Magrin J, Parise Jr O. A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. *Am J Surg* 1994;168:485-490.
30. Deleyannis FW-B, Thomas DB, Vaughn TL, Davis S. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:542-549.
31. Dubray B, Mosseri V, Brunin F et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;201:553-558.
32. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;118:201-210.

Table 1 – Charlson Comorbidity Index – Weighted scores

Weight	Condition
1	Myocardial infarction Chronic pulmonary disease Congestive heart failure Ulcer Peripheral vascular disease Mild liver disease Cerebrovascular accident Diabetes Dementia
2	Hemiplegia Moderate to severe renal disease Diabetes with end organ damage Any tumor Leukemia Lymphoma
3	Moderate to severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS

Source: Charlson et al.¹⁵

Table 2 – List of comorbid conditions, NIA/NCI

Alcohol abuse	Hypertension
Anemia	Lipid problems Hypercholesterolemia Hyperglyceridemia Other hyperlipidemia
Arthritis Osteoarthritis/degenerative joint disease Other arthritis Inflammatory arthritis Rheumatoid arthritis Polymyalgia rheumatica	Liver disease Hepatitis Cirrhosis
Asthma	Mental health problems Paranoid/residual/unspecified schizophrenia Bipolar affective disorder Manic-depressive/unspecified psychosis Paranoia Anxiety states Phobic disorders Unspecified neurotic disorders
Chronic obstructive pulmonary disease Chronic bronchitis Emphysema	Obesity
Deep vein thrombosis Thrombophlebitis	Osteoporosis
Dementia	Parkinson's disease
Depression	Previous cancer
Diabetes Currently receiving insulin Current problem without insulin	Renal failure
Eye problems/ophtalmic disease Cataracts Glaucoma	Smoking
Fracture	Stroke Cerebrovascular accident Transient ischemic heart attack
Gallbladder problems	Thyroid or glandular disorders
Gastrointestinal problems Diverticulitis/diverticulosis/hiatal hernia GI hemorrhage Ulcers Pancreatitis	Urinary tract problems Chronic cystitis Nephritis/nephropathy/nephrosis/stones Incontinence
Heart-related conditions Angina Arrhythmia Cardiac arrest Cardiovascular disease Congestive heart failure Myocardial infarction Valve disease Other heart problems Pulmonary embolism Unspecified peripheral vascular disease Giant cell arteritis Structure of artery Unspecified heart problems	Other serious comorbidity Tuberculosis Septicemia Protein-calories malnutrition Pneumonia Postinflammatory pulmonary fibrosis Systemic lupus erythematosus Systemic sclerosis Polymyositis Anorexia

Source: Yancik et al.¹⁷

Table 3 – Five-year overall survival, according clinical and demographic variables

Variable	Number of patients	5-year overall survival (%)	p	Survival gradient* (%)
All patients	110	33.4		
Age (years)				
≤ 50	24	53.5	0.0571	25.8
> 50	86	27.7		
Gender				
Male	93	32.6	0.6220	5.6
Female	17	38.2		
Smoking				
No	10	57.1	0.2007	25.9
Yes	100	31.2		
Alcohol consumption				
Never/rarely	28	54.3	0.0075	27.7
Daily	82	26.6		
Symptoms stage				
0	68	45.2	< 0.0001	45.2
1	27	13.0		
2	15	0.0		
Hematocrite (g/dl)				
≤ 35	14	7.9	0.0374	29.1
> 35	96	37.0		

Table 3 – Five-year overall survival, according clinical and demographic variables (cont).

Variable	Number of patients	5-year overall survival (%)	p	Survival gradient (%)
Comorbidity - NCI				
Level I	64	41.5	0.0366	19.3
Level II	46	22.2		
Charlson index - grade				
0	51	30.8	0.7182	5.4
1	50	36.2		
2	9	33.3		
TNM Stage				
I	14	64.6	< 0.0001	54.4
II	20	67.5		
III	30	28.9		
IV	46	13.1		

* Survival gradient is the difference in the survival rates between the best and worst category in each variable.

Figure 1 – Overall five-year survival curves, according to the symptoms staging (A) and number of comorbidities (B).

Figure 1A

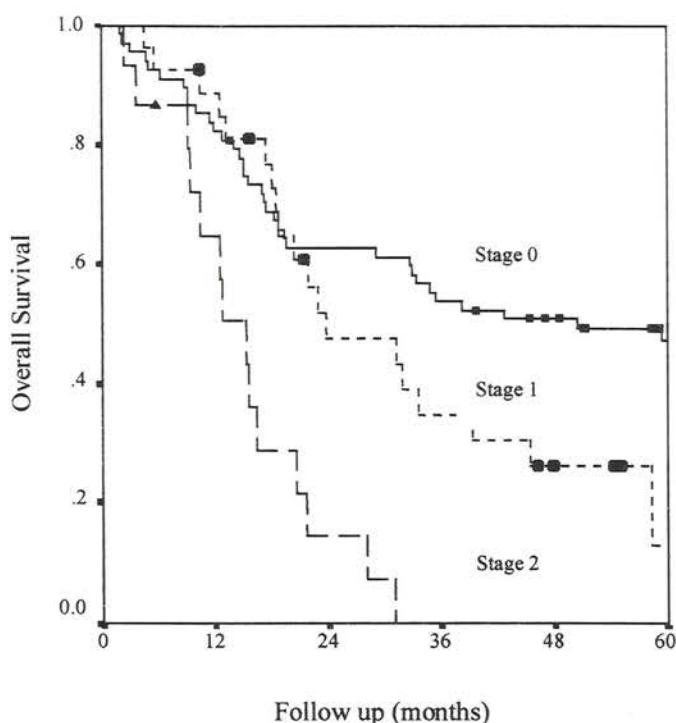


Figure 1B

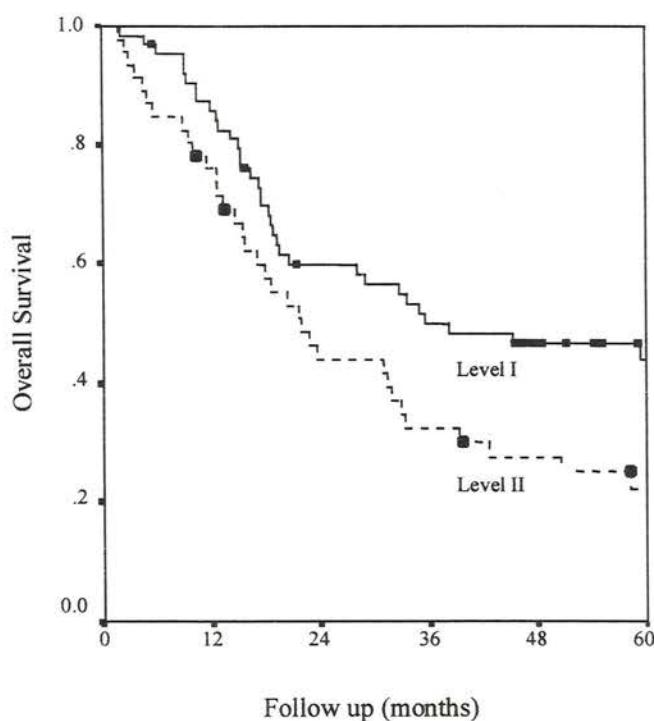


Figure 2 – Five-year overall survival curves, according to the functional severity staging system

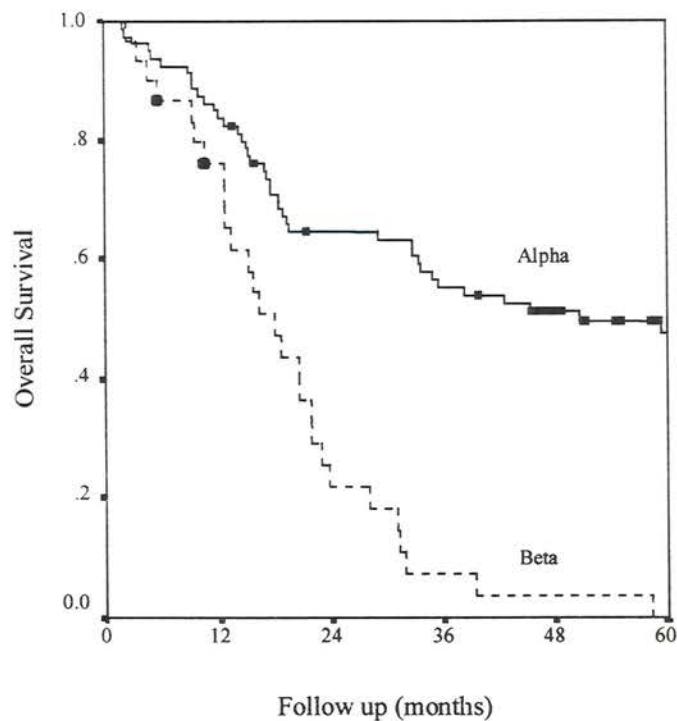


Figure 3 – Five-year overall survival curves, according to the new clinical-severity staging system

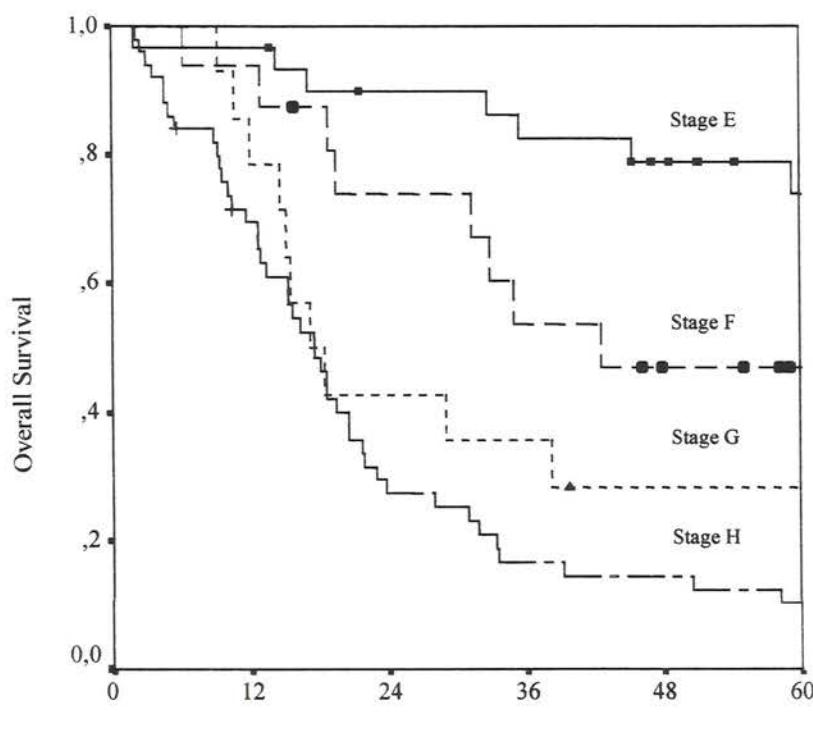


Table 4 – Five-year overall survival rates according to the conjunction of Functional-severity with TNM stage.

Functional-severity stage	TNM stage			
	I	II	III	IV
Alpha	10/13 (71.3%)	13/18 (75%)	9/26 (33.3%)	6/23 (25.4%)
Beta	0/1 (0%)	0/2 (0%)	0/4 (0%)	2/23 (0%)
Total	10/14 (64.6%)	13/20 (67.5%)	9/30 (28.9%)	8/46 (13.1%)

Table 5 - Algorithm for determination of the new clinical severity staging

A. Patients Characteristics:		
1. Neck Lump	4. Oral bleeding	7. Age
<input type="checkbox"/> No = 1.0	<input type="checkbox"/> No = 1.0	<input type="checkbox"/> < 50 years = 1.0
<input type="checkbox"/> Yes = 2.1	<input type="checkbox"/> Yes = 2.6	<input type="checkbox"/> ≥ 50 years = 1.8
2. Dysphagia	5. Weight loss	8. Daily alcohol consumption
<input type="checkbox"/> No = 1.0	<input type="checkbox"/> No = 1.0	<input type="checkbox"/> No = 1.0
<input type="checkbox"/> Yes = 2.1	<input type="checkbox"/> Yes = 1.7	<input type="checkbox"/> Yes = 2.3
3. Otalgia	6. Comorbidity (NCI)	9. Hematocrite
<input type="checkbox"/> No = 1.0	<input type="checkbox"/> Level I = 1.0	<input type="checkbox"/> > 35% = 1.0
<input type="checkbox"/> Yes = 2.0	<input type="checkbox"/> Level II = 1.6	<input type="checkbox"/> ≤ 35% = 1.9
 <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> FSI		
B. Functional Severity Index (FSI)		
≤ 3.8 = Low Grade		
> 3.8 and < 8.7 = Intermediary Grade		
≥ 8.7 = High Grade		
C. Clinical Severity Staging System		
	Clinical Stage/TNM	
Stage E	I	FSI low
	I	intermediate
	II	low
	II	intermediate
Stage F	I	high
	III	low
	IV	low
Stage G	III	intermediate
Stage H	IV	intermediate
	II	high
	III	high
	IV	high

Table 6 - Prediction of recurrence, disease-free and tumor specific survival rates using clinical-severity and cancer stages

Staging system	Recurrence rate, % ^A	Disease-Free Survival, % ^B	Tumor Specific Survival, % ^C
Clinical –Severity*			
A	22.6	75.1	77.3
B	61.5	34.4	38.6
C	69.6	28.6	31.9
D	60.0	23.3	0.0
New clinical-Severity**			
E	23.3	74.5	77.1
F	43.8	52.5	63.2
G	71.4	28.6	28.6
H	66.0	23.2	13.3
TNM***			
I	28.6	68.7	80.8
II	20.0	77.6	67.5
III	66.7	29.6	33.2
IV	63.0	29.2	19.3

* A: Pearson $\chi^2=15.30$, p=0.002, Overall gradient=47%; B: log-rank $\chi^2=16.34$, p=0.0010, Overall gradient=51.8%; C: $\chi^2=30.40$, p < 0.0001, Overall gradient=77.3%

** A: Pearson $\chi^2=16.35$, p=0.001, Overall gradient=48.1%; B: log-rank $\chi^2=19.31$, p=0.0002, Overall gradient=51.3%; C: $\chi^2=35.78$, p < 0.0001, Overall gradient=63.8%

*** A: Pearson $\chi^2=16.11$, p=0.001, Overall gradient=38.1%; B: log-rank $\chi^2=17.15$, p=0.0007, Overall gradient=39.5%; C: $\chi^2=20.36$, p=0.0001, Overall gradient=61.5%

DISCUSSÃO

Há mais de 30 anos o sistema TNM é universalmente aceito e amplamente utilizado como base para o estadiamento do câncer. Suas classificações macro e microscópicas oferecem um descrição razoavelmente precisa da extensão anatômica da doença. Contudo, o sistema falha por não incluir informações sobre o comportamento biológico do câncer, expresso tanto pelas características estruturais e potencial agressividade biológica do tumor, como por suas implicações na fisiologia do paciente. A anatomia macroscópica (extensão da doença), a aparência microscópica (tipo celular, grau de diferenciação, etc.), e as características biomoleculares (marcadores tumoriais, ploidia, etc) são maneiras diferentes de descrevermos a estrutura morfológica e o potencial de agressividade do tumor (PICCIRILLO e FEINSTEIN 1996). Os sintomas relacionados ao câncer (tipo, duração e severidade) (FEINSTEIN 1985) e o estado geral de saúde do hospedeiro (SATARIANO e RAGLAND 1994) são elementos clínicos que representam a severidade da doença em um paciente. Apesar de não estar diretamente relacionada ao câncer, a comorbidade é um outro aspecto clínico-biológico importante, por ser capaz de afetar a escolha do tratamento e, consequentemente, o prognóstico (FEINSTEIN 1970; WELLS et al. 1984; CLEMENS et al. 1986; SATARIANO E RAGLAND 1994).

Os sintomas são o resultado da interação entre o paciente e o tumor, e fornecem informação prognóstica importante, já descrita em estudos anteriores para diferentes tipos de câncer (WELLS et al. 1984; CLEMENS et al. 1986). Estudos prévios em câncer de laringe e orofaringe comprovam que os sintomas contribuem com dados prognósticos adicionais, não obtidos quando do uso somente do estadiamento anatômico (PICCIRILLO et al. 1994; PUGLIANO et al. 1997). PUGLIANO et al. (1999a) demonstraram, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que 4 sintomas – disfagia, otalgia, “caroço” no pescoço e



emagrecimento – eram fatores prognósticos independentes. Um sistema de estadiamento composto foi criado, com base nestes 4 sintomas e quando este estádio por severidade de sintomas era colocado em um modelo multivariado de Cox, junto com o estádio TNM, comorbidade, idade e alcoolismo, todas estas 5 variáveis comportavam-se como fatores prognósticos independentes. Os achados deste estudo, onde sintomas tais como "caroço" no pescoço, otalgia e sangramento bucal são determinantes do prognóstico, corroboram os resultados similares para pacientes com câncer de cabeça e pescoço já publicados na literatura (PUGLIANO et al. 1997; PUGLIANO et al. 1999a; PUGLIANO et al. 1999b).

O estado geral do paciente influencia diretamente o planejamento terapêutico e as estimativas do prognóstico. Um tratamento menos agressivo ou até mesmo paliativo pode ser proposto para um paciente que é considerado “muito doente” para tolerar o tratamento padrão. Portanto, uma análise da comorbidade deve estar incluída em qualquer avaliação do prognóstico (FEINSTEIN 1970; FEINSTEIN et al. 1977; WELLS et al. 1984; CLEMENS et al. 1986; PICCIRILLO et al. 1994). O National Cancer Institute recomenda que futuros estudos multi-institucionais devam ser estratificados de acordo com as variáveis relativas às comorbidades médicas, estado geral do paciente e uma medida do consumo de álcool e tabaco, consideradas de grande importância e de fácil obtenção (WEYMULLER Jr 1997).

O impacto da comorbidade é mais nítido nos cânceres que não são rapidamente fatais. Deste modo, quando a comorbidade é incluída em um sistema de estadiamento, os pacientes com as melhores taxas de sobrevida mostram os maiores ganho na estratificação prognóstica. Por outro lado, tem sido descrito que os efeitos das comorbidades são mais importantes nos pacientes idosos e merecem uma avaliação, independentemente do “performance status” (EXTERMANN et al. 1998). Diversos estudos têm aplicado técnicas de análise multivariada em grandes populações, na tentativa de identificar fatores prognósticos significantes em câncer de cabeça e pescoço. A idade e o alcoolismo têm sido correlacionados à sobrevida

(KOWALSKI et al. 1994b; DELEYIANNIS et al. 1996). Uma anemia moderada parece ser um fator prognóstico independente nos carcinomas de células escamosas tratados exclusivamente com radioterapia (DUBRAY et al. 1996). Em 1996 foi desenvolvido um sistema de estadiamento por severidade do alcoolismo que mostrou um gradiente prognóstico entre os estádios, em todas as localizações do câncer de cabeça e pescoço (DELEYIANNIS et al. 1996). A inclusão do alcoolismo em nosso índice de severidade funcional foi baseada na alta prevalência deste vício entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o que exige uma medida de comorbidade que contenha informação específica a respeito do consumo de álcool. Nossos resultados confirmam que a incorporação do alcoolismo, bem como da idade e do hematócrito a este índice, gera informação prognóstica de melhor qualidade em relação aos outros índices de comorbidade. Além disso, atinge um dos 5 maiores propósitos da análise multivariada: atribuir pontuações a variáveis importantes e combiná-las em um único escore para uma melhor estimativa da evolução clínica dos pacientes (CONCATO et al. 1993).

Este estudo revelou uma melhor habilidade deste novo sistema na predição das taxas de recorrência e sobrevida livre de doença, quando comparado às outras classificações. A sobrevida específica para o câncer e a sobrevida livre de doença foi pior para os pacientes com estádios avançados deste novo estadiamento por severidade clínica, similarmente a um estudo já publicado na literatura, que descreve resultados inferiores para pacientes jovens com câncer de cabeça e pescoço e comorbidade avançada (SINGH et al. 1998). As razões para este fato podem ser: um nível mais baixo de atividade anti-tumoral nos pacientes com comorbidade avançada, ou, simplesmente, um viés do médico no planejamento terapêutico. Estes achados sugerem que um seguimento intensivo é especialmente importante em pacientes com comorbidade avançada, para garantir uma detecção mais precoce das recidivas (SINGH et al. 1998). No entanto, outros estudos para câncer de boca e orofaringe não

conseguiram comprovar que o estadiamento por severidade clínica tem bom desempenho na predição de taxas de recorrência (PUGLIANO et al. 1997; PUGLIANO et al. 1999b).

Este estudo demonstra que as variáveis clínicas têm impacto no prognóstico de pacientes com câncer de língua oral e assoalho de boca, submetidos a tratamento cirúrgico, e a consistência dos resultados nestas localizações específicas da cavidade bucal confirma que as estimativas de sobrevida podem ser melhoradas pela adição destes elementos ao sistema TNM, criando um sistema mais poderoso e preciso na determinação do prognóstico.

CONCLUSÕES

- Comorbidades, sintomas (“caroço” no pescoço, emagrecimento, disfagia, otalgia e sangramento bucal), alcoolismo, idade e valor do hematócrito tiveram impacto na sobrevida global a 5 anos dos pacientes com CEC de língua oral e assoalho de boca.
- Estas variáveis, adicionadas à classificação TNM, permitiram a criação de um novo sistema de estadiamento por severidade clínica da doença, mais preciso na determinação de sobrevida global a 5 anos, sobrevida específica por tumor a 5 anos, sobrevida livre de doença e taxas de recorrência.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adami HO, Malker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relationship between survival and age at diagnosis in breast cancer. **N Engl J Med** 1986; 315: 559-63.
2. Bailey BJ. Beyond the "new" TNM classification (editorial). **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1991; 117: 369-70.
3. Barr LC, Baum M. Time to abandon TNM staging of breast cancer? **Lancet** 1992; 339: 915-7.
4. Bennett CL, Greenfield S, Aronow H, Ganz P, Vogelzang NJ, Elashoff RM et al. Patterns of care related to age of men with prostate cancer. **Cancer** 1991; 67: 2633-41.
5. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Smoking and drinking in relation to oral and oropharyngeal cancer. **Cancer Res** 1988; 48: 3282-7.
6. Boffetta P, Morletti F, Magnani C, Terracini B. A population-based study of prognostic factors in oral and oropharyngeal cancer. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1994; 30B: 369-73.
7. Boyd NF, Clemens JD, Feinstein AR. Pre-therapeutic morbidity in the prognostic staging of acute leukemia. **Arch Intern Med** 1979; 139: 324-8.

8. Brumini R, editor. **Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Campanha Nacional de Combate ao Câncer; 1982.
9. Burke HB, Henson DE. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. **Cancer** 1993; 72: 3131-5.
10. Byers RM. Factors affecting choice of initial therapy in oral cancer. **Semin Surg Oncol** 1995; 11:183-9.
11. Charlson ME, Feinstein AR. The auxometric dimension. **JAMA** 1974; 228:180-5.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J Chron Dis** 1987; 40: 373-83.
13. Clemens JD, Feinstein AR, Holabird N, Cartwright S. A new clinical-anatomic staging system for evaluating prognosis and treatment of prostatic cancer. **J Chron Dis** 1986; 39: 913-28.
14. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. **Ann Intern Med** 1993; 118: 201-10.
15. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, Braakhuis BJM, De Vries N, Van Der Waal I et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1995; 121: 157-60.

16. Day GL, Blot WJ, Austin DF, Bernstein L, Greenberg RS, Preston-Martin S et al. Racial differences in risk of oral and pharyngeal cancer: alcohol, tobacco and other determinants. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85: 465-73.
17. Dib, LL, Pinto DS, Sanvitto LC, Contesini H, Lombardo V, Franco E. Determinantes de sobrevida em câncer de boca: fatores sócio-demográficos e anatômicos. **Rev Bras Cir Cab Pesc** 1990; 14: 1-9.
18. Dib, LL. **Carcinoma espino-celular de língua: análise dos dados clínicos, sócio-demográficos e fatores de prognóstico.** São Paulo; 1997. [Tese de Doutorado - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo].
19. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, Jaulerry C, Poncet P, Rodriguez J et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. **Radiology** 1996; 201: 553-8.
20. Esteban D, Whelan S, Laudico A, Parkin DM, editors. **Manual for cancer registry personnel.** Lyon: International Agency for Research in Cancer; 1995. (IARC Technical Report, 10).
21. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. **J Clin Oncol** 1998; 16: 1582-7.
22. Feinstein AR. Symptoms as an index of biologic behaviour and prognosis in human cancer. **Nature** 1966; 209: 241-5.

23. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chron Dis* 1970; 23: 445-68.
24. Feinstein AR. On classifying tumors while treating patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1789-91.
25. Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 1-33.
26. Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews Jr JF, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging-system and a reappraisal of prognosis and treatment. *J Chron Dis* 1977; 30: 277-305.
27. Foulkes WD, Brunet, JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 63: 769-73.
28. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43: 992-1000.
29. Franco EL, Dib LL, Pinto DS, Lombardo V, Contesini H. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 37-46.

30. Graham S, Dayal H, Rohrer T, Swanson M, Sultz H, Shedd D et al. Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. **J Natl Cancer Inst** 1977; 59: 1611-8.
31. Guggenheim J, Verbin RS, Johnson JT, Horkowitz CA, Myers EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. **Cancer** 1989; 64: 932-5.
32. Hamada GS, Nishimoto IN, Torloni H, editores. **Registro Hospitalar de Câncer: estatística de 1994**. São Paulo: Fundação Antônio Prudente – Hospital A. C. Camargo; 1997.
33. Hermanek P, Sobin LH, editors. **UICC TNM Classification of malignant tumors**. 4 th ed. 2nd rev. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
34. Huebner WW, Schoenberg JB, Kesley JL, Wilcox HB, McLaughlin JK, Greenberg RS et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. **Epidemiology** 1992; 3: 300-9.
35. Kabat GC, Wynder EL. Body mass index and lung cancer risk. **Am J Epidemiol** 1992; 135: 769-74.
36. Kabat GC, Chang CJ, Wynder EL. The role of tobacco, alcohol use and body mass index in oral and pharyngeal cancer. **Int J Epidemiol** 1994; 23: 1137-44.

37. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, editor. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. New York: Columbia University Press; 1949. p. 191-205.
38. Knekt P, Heliovaara M, Rissanen A, Aromaa A, Seppanen R, Teppo L et al. Leanness and lung cancer risk. **Int J Cancer** 1991; 49: 208-13.
39. Kowalski LP, Franco EL, Torloni H, Fava AS, Andrade Sobrinho J, Ramos G et al. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas: factors related to the tumour, the patient and health professionals. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1994a; 30B:167-73.
40. Kowalski LP, Alcântara PSM, Magrin J, Parise Jr O. A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. **Am J Surg** 1994b; 168: 485-90.
41. Lew, EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. **J Chron Dis** 1979; 32: 563-76.
42. Mashberg A, Merletti F, Boffetta P, Gandolfo S, Ozzello F, Fracchia F et al. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. **Cancer** 1989; 63: 2522-7.
43. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. **J Natl Cancer Inst** 1988; 80: 1237-43.

44. Miguel REV, Villa LL, Cordeiro AC, Prado JCM, Pereira Sobrinho JS, Kowalski LP. Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high incidence of head and neck cancer. **Am J Surg** 1998; 176: 428-9.
45. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1996; 82: 57-68.
46. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999**. Rio de Janeiro; 1999.
47. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **O problema do câncer no Brasil. 4^a ed.** Rio de Janeiro; 1997.
48. Mirra AP, Franco EL. **Cancer mortality in São Paulo, Brazil.** São Paulo, Ludwig Institute of Cancer Research; 1987. (LICR Epidemiological Monograph Series).
49. Mumford JL, He XZ, Chapman RS, Cao SR, Harris DB, Li X et al. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. **Science** 1987; 235: 217-20.
50. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer. **Cancer** 1992; 69: 2244-51.
51. Neel HB, Taylor WF. New staging system for nasopharyngeal carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1989; 115: 1293-1303.

52. Nomura A, Heilbrin LK, Stemmermann GN. Body mass index as a predictor of cancer in men. **J Natl Cancer Inst** 1985; 74: 319-23.
53. Peipert JF, Wells CK, Schwartz PE, Feinstein AR. The impact of symptoms and comorbidity on prognosis in stage IB cervical cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1993; 169: 598-604.
54. Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. **Cancer** 1996; 77: 834-42.
55. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx: five-year survival rates. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1994; 103: 83-92.
56. Pottern LM, Morris LE, Blot WJ, Ziegler RG, Fraumeni Jr JF. Esophageal cancer among black men in Washington, D. C. I: alcohol, tobacco and other risk factors. **J Natl Cancer Inst** 1981; 67: 777-83.
57. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Emami B, Perez CA, Simpson JR et al. Clinical-severity staging system for oropharyngeal cancer: five-year survival rates. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1997; 123:1118-24.
58. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA, Simpson JR. Symptoms as an index of biologic behavior in head and neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1999a; 120: 380-6.

59. Pugliano FA, Piccirillo JF, Zequeira MR, Fredrickson JM, Perez CA, Simpson JR. Clinical-severity staging system for oral cavity cancer: five-year survival rates. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1999b; 120: 38-45.
60. Regezi JA, Sciuba J. **Oral Pathology: clinical-pathologic considerations.** 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1993. Ulcerative conditions; p.77-92.
61. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. **Ann Intern Med** 1994; 120: 104-10.
62. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. **Cancer** 1994; 74: 1933-8.
63. Sigurdsson H, Balderup B, Borg A, Dalberg M, Ferno M, Killander D et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. **N Engl J Med** 1990; 322: 1045-53.
64. Singh B, Bhaya M, Zimbler M, Stern J, Rolland JT, Rosenfeld RM et al. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Head Neck** 1998; 20: 1-7.
65. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. **Semin Oncol** 1994; 21: 281-8.
66. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: host factors. **Clin Otolaryngol** 1990; 15: 111-9.

67. Taylor WF, Ivins JC, Unni KK, Beabout JW, Golenzer HJ, Black LE. Prognostic variables in osteosarcoma: a multi-institutional study. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 21-30.
68. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 1998; 34: 284-91.
69. Wells CK, Stoller JK, Feinstein AR, Horwitz RI. Comorbid and clinical determinants of prognosis in endometrial cancer. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2004-9.
70. Weymuller Jr EA. Clinical staging and operative reporting for multi-institutional trials in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1997; 19: 650-8.
71. Wildt J, Bjerrum P, Elbrond O. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analysis of treatment and prognosis. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 107-13.
72. Zelen M. Keynote address in biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep [3]* 1973; 4: 31-42.