



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

APRESENTAÇÕES ATÍPICAS DO CÂNCER DE BOCA

NATHALIA FELIX DE MENDONÇA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Fábio de Abreu Alves, PhD

**São Paulo
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

Mendonça, Nathalia Felix .

**Apresentações atípicas do câncer de boca. /
Nathalia Felix Mendonça. São Paulo, 2023.**

23f.

**Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio
Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área
de concentração: Oncologia.**

Orientador: Fabio de Abreu Alves.

1. CEC oral , 2. Câncer de boca , 3. Variantes do CEC

CDU 616

Nome: Nathalia Felix de Mendonça

Título: Apresentações atípicas do câncer de boca

Aprovado em: 03/08/2023

Banca Examinadora

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Graziella Chagas Jaguar

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Danyel Elias da Cruz Perez

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Membro da banca: Paulo Rogerio Bonan

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes com CEC oral e a seus familiares, não apenas os incluídos nesse estudo, mas todos que passaram ou passam por esse desafio proposto pela vida e que dia após dia desde o diagnóstico lutam pela cura.

Nenhum título, estudo ou conhecimento é importante se não aplicado para ajudar pessoas.

Espero que esse, no futuro, possa contribuir para o diagnóstico precoce de muitos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por possibilitar que eu conclua mais uma etapa importante nessa linda profissão que tanto amo, me capacitando com saúde e força para seguir em frente.

Aos meus pais **Rosany** e **Joao**, ao meu marido **Adriano**, e ao meu irmão **Joao Paulo** por todo amor, dedicação e cuidado. Sem as orações da minha mãe e o apoio de cada um deles nada seria possível.

Ao meu orientador e querido amigo dr **Fabio Alves**, que me ensinou muito, e sempre acreditou, incentivou e confiou em meu trabalho.

Aos meus preceptores da residência, em especial dr **Divaldo Prado** e dra **Graziella Jaguar** e ao meu professor da USP **Norberto Sugaya**, que juntamente com dr Fabio foram essenciais para que eu aprendesse Estomatologia com foco, dedicação e atenção ao paciente.

Aos meus amigos da Residência, que fizeram todo o caminho ser mais fácil devido aos laços de amor e cumplicidade que formamos.

Aos meus amigos e colegas da pós graduação, que sempre se mostraram disponíveis para esclarecer dúvidas, compartilhar desafios ou apenas para um café durante a tarde, em especial a minha grande amiga **Teresa Gusmão** que me acolheu e me apoiou sempre com amor e sinceridade.

Aos professores **Paulo Bonan** e **Fabio Ramoa** por terem contribuído muito para que esse estudo fosse possível, fornecendo casos, dando sugestões importantes e sempre estando disponíveis para reuniões e discussões sobre o trabalho.

A banca examinadora pela disponibilidade em estar presente.

Ao Programa de Pós-Graduação do A.C.Camargo Cancer Center pelo apoio a nós discentes.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), pelo fomento na forma de bolsa de estudos, durante os dois anos de mestrado.

E, por fim, a todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para realização deste estudo.

RESUMO

Mendonca, NF. **Apresentações atípicas do câncer de boca**. São Paulo; 2023. [Dissertação de mestrado – Fundação Antônio Prudente]

O câncer de cavidade oral ocupa a décima sexta colocação entre as principais neoplasias malignas no mundo, sendo no Brasil a oitava mais comum. Estimam-se no país cerca de 15.100 novos casos no triênio de 2023 a 2025, e o CEC representa aproximadamente 90% desses casos. O CEC de boca pode apresentar-se de forma histológica variante, já bem descrita na literatura. O que os trabalhos ainda não consideram é uma descrição mais específica das suas apresentações clínicas variantes. Por esse motivo, esse trabalho teve como objetivo propor uma classificação clínica que possa ser aplicada por profissionais envolvidos no diagnóstico de câncer de boca e que possa contribuir para um diagnóstico mais inicial da doença. O estudo foi feito em 3 etapas: 1- foram fornecidas fotografias dos casos de CEC de boca do ACCC, da UFPB e da UERJ e separadas em convencional ou atípicos, todos os casos atípicos foram classificados em subtipos (papiliforme, fenda, verrucoso, vegetante, nódulo, pregas ou massa tumoral) pelos pesquisadores FAA e NFM, 2- através de um formulário online com as fotografias de todos os casos os avaliadores puderam classificá-los em convencionais ou atípicos, e quando atípicos agrupa-los de acordo com os subtipos citados e 3- os pesquisadores se reuniram para comparar e discutir as respostas dos formulários. Além disso foram coletadas informações dos prontuários dos pacientes. Como resultados obtivemos 422 casos, dos quais 316 são convencionais e 106 atípicos. Dentre os atípicos 18 foram classificados como Papiliforme, 29 em Fenda, 13 em Nódulo, 21 Vegetante, 3 Verrucoso, 4 em Pregas e 18 em Massa Tumoral. Ao avaliar os dados coletados, homens foram a maioria, com média de idade acima de 60 anos em ambos os grupos. No grupo atípicos menos pacientes eram tabagistas e apresentaram tempo de queixa até 2 meses a mais que no convencional. A localização mais comum das lesões foi em borda de língua no grupo convencional e assoalho nos atípicos. O principal fator que difere os dois grupos é o fumo que não aparece como um fator de risco determinante para o desenvolvimento da lesão nos atípicos. Na classificação dos CECs atípicos os subtipos mais frequentes foram Fenda e Vegetante. O diagnóstico do CEC convencional foi realizado de forma mais assertiva que se comparado ao CEC atípicos pelos especialistas.

Palavras-chaves: CEC oral; Câncer de boca; Variantes do CEC oral.

ABSTRACT

Mendonca, NF. **Atypical presentations of oral cancer**. São Paulo; 2023. [Dissertação de mestrado – Fundação Antônio Prudente]

Oral cavity cancer ranks sixteenth among the main malignant neoplasms in the world, being the eighth most common in Brazil. Around 15,100 new cases are estimated in the country in the three-year period from 2023 to 2025, and SCC (squamous cell carcinoma) represents approximately 90% of these cases. Oral SCC can present in a histologically variant form, which has already been well described in the literature. What works still do not consider is a more specific description of their variant clinical presentations. For this reason, this work aimed to propose a clinical classification that can be applied by professionals involved in the diagnosis of oral cancer and that can contribute to a more initial diagnosis of the disease. The study was carried out in 3 stages: 1- photographs were provided of the cases of mouth SCC at the ACCC, UFPB and UERJ and separated into conventional or atypical, all atypical cases were classified into subtypes (papilliform, cleft, verrucous, vegetative , nodule, folds or tumor mass) by the FAA and NFM researchers, 2- through an online form with photographs of all cases, the evaluators were able to classify them as conventional or atypical, and when atypical, group them according to subtypes cited and 3- the researchers met to compare and discuss the responses on the forms. In addition, information was collected from the patients' medical records. As a result, we obtained 422 cases, of which 316 are conventional and 106 are atypical. Among the atypical cases, 18 were classified as Papilliform, 29 as Cleft, 13 as Nodule, 21 Vegetative, 3 Verrucous, 4 as Folds and 18 as Tumor Mass. When evaluating the collected data, men were the majority, with a mean age above 60 years in both groups. In the atypical group, fewer patients were smokers and had complaints for up to 2 months longer than in the conventional group. The most common location of the lesions was on the tongue edge in the conventional group and on the buccal floor in the atypical group. The main factor that differentiates the two groups is smoking, which does not appear as a determining risk factor for the development of lesions in atypical patients. In the classification of atypical SCCs, the most frequent subtypes were Cleft and Vegetative. The diagnosis of conventional SCC was performed more assertively than when compared to atypical SCC by specialists. **Keywords:** oral SCC; mouth cancer; Variants of oral SCC

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	CEC originado de leucoplasia	07
Figura 2:	CEC originado de eritoleucoplasia	07
Figura 3:	CEC infiltrativo	08

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Comparação de dados clínicos entre os grupos CEC convencional e atípico. O número de caso varia de acordo com as variáveis estudadas.	14
Tabela 2:	Variáveis de localização do CEC entre os grupos convencional e atípicos	15
Tabela 3:	Variáveis de progressão da doença e situação da última informação do paciente entre os grupos convencional e atípicos	16
Tabela 4:	Comparação de dados clínicos entre os subtipos do grupo Atípicos. O número de caso varia de acordo com as variáveis estudadas	17

LISTA DE QUADROS

Quadro 01:	Classificação dos subtipos de casos atípicos	8
-------------------	--	---

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCCC	A.C.Camargo Câncer Center
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CEC	Carcinoma espinocelular oral
CEP	Comitê de ética e pesquisa
HPV	Do inglês, <i>human papillomavirus</i> , traduzido como papiloma vírus humano
IARC	Do inglês, <i>International Agency for Research on Cancer</i> , traduzido como Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
INCA	Instituto Nacional do Câncer
UERJ	Universidade Estadual do Rio de Janeiro
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPB	Universidade Federal da Paraíba

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS.....	5
2.1	Objetivo geral.....	5
2.2	Objetivos específicos.....	5
3.	METODOLOGIA.....	6
4	RESULTADOS	11
5	DISCUSSAO	19
6	CONCLUSAO.....	22
7	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	23

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
- Anexo 2** Formulário desenvolvido pelos pesquisadores para coleta de dados
- Anexo 3** Formulário online com as fotografias de todos os casos, compartilhado com os avaliadores.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de cavidade oral, segundo os dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC)¹, ocupa a décima sexta colocação entre as principais neoplasias malignas em homens e mulheres no mundo com uma incidência de aproximadamente 377,7 mil casos para o ano de 2020, com uma proporcionalidade de 6:2.3 em homens e mulheres, respectivamente². As taxas de incidência mais altas entre os homens, segundo FERLAY et al.³, 2020, são observadas na Melanésia e no Sudeste Asiático.

Na América do Sul, a maior incidência ocorre no Brasil⁴, sendo a oitava neoplasia maligna mais comum no país, e a quarta mais frequente entre homens na região Sudeste. Estimam-se cerca de 15.100 novos casos (10.900 para homens e 4.200 para mulheres) no triênio de 2023 a 2025. A taxa de mortalidade associada a essa doença ainda é alta, sendo responsável por cerca de 6.192 óbitos no ano de 2020, dos quais 4.767 eram homens⁵. Além disso, muitos pacientes que se curam muitas vezes apresentam sequelas que os comprometem esteticamente e funcionalmente⁶.

O carcinoma espinocelular (CEC) representa aproximadamente 90% dos casos de neoplasias malignas da boca⁷. Acometendo, em sua maioria, homens acima de 50 anos. Apresenta etiologia multifatorial, sendo o tabaco e o álcool fatores bem estabelecidos para o risco da doença, já os hábitos de dieta, fatores hormonais, variantes genéticas, interação com meio ambiente e exposições ocupacionais ainda não são fatores comprovadamente responsáveis para seu desenvolvimento⁸.

Sua apresentação clínica convencional corresponde a uma úlcera infiltrativa com bordas elevadas, geralmente endurecida à palpação. O sítio mais acometido é a borda da língua, porém podendo afetar gengivas, assoalho de boca, bochechas, lábios, entre outras estruturas da boca. Histologicamente é composto por graus variáveis de diferenciação celular, com crescimento desorganizado, perda de polaridade, disqueratose, núcleos irregulares, nucléolos eosinofílicos e proeminentes e aumento das figuras mitóticas. As mitoses e necroses tendem a aumentar conforme o tumor torna-se menos diferenciado. Um rico infiltrado inflamatório (linfócitos e células plasmáticas) é visto na junção tumor-estroma, junto com um estroma

fibroso, denso e desmoplásico. Também pode apresentar invasão perineural, que está associada ao potencial de metástases desse tumor⁷.

Variantes do Carcinoma Espinocelular de Boca

Alguns casos tem apresentações clínicas e histológicas atípicas que dificultam seu diagnóstico. Em torno de 15% dos casos, o CEC de boca apresenta-se de forma histológica variante, sendo as mais comuns as formas verrucosa, papilar, sarcomatoide, basaloide e adenoescamosa⁷. Essas formas por serem atípicas podem levar a um negligenciamento ou atraso no diagnóstico o que acarreta em um prognóstico desfavorável.

O carcinoma verrucoso é raro e está associado a uma forma menos invasiva e que dificilmente apresenta comprometimento de linfonodos ou metástases a distância, porém se não diagnosticado e tratado corretamente pode acometer outras partes da boca como, ossos, tornando-se mais agressivo⁹. Clinicamente apresenta-se com base ampla, verrucosa, exofítica, volumosa, de consistência firme a endurecida, escurecido ou esbranquiçado, podendo ter ulceração associada, e sendo responsável por uma resposta inflamatória densa nos tecidos adjacentes. Histologicamente é possível observar um epitélio bem diferenciado. As células são organizadas em uma maturação ordenada em direção a superfície com abundante ceratose de superfície (ortoqueratose) chamada de “torre de igreja”. Figuras mitóticas não são comumente observadas. A atipia ou displasia focal se presentes, devem ser limitadas a zona basal. Essa lesão é difícil de ser diagnosticada porque não é citologicamente maligna, portanto, a evidência de invasão é necessária para um correto diagnóstico⁷.

A variante papilífera apresenta como um possível e importante fator patogênico, além dos já estabelecidos, a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), sendo os mais comuns os tipos 6 e 16. Acomete principalmente pacientes imunossuprimidos. Ao exame clínico apresenta-se como lesão proliferativa, polipóide, granulomatosa, exofítica e friável, de coloração rósea, tendo como principais sítios tumorais a laringe, orofaringe e nasofaringe. Histologicamente nota-se uma proliferação tumoral de células escamosas não queratinizadas com arquitetura papilar podendo ser observada crescendo acima da membrana basal, com focos de invasão em lâmina própria. As células epiteliais apresentam atipia nuclear, atividade mitótica e disposição aglomerada, e as papilas compostas de um eixo fibrovascular fino, com estroma formado por fibroblastos e infiltrado inflamatório mononuclear. Além disso, as lesões

apresentam uma “atipia colocítica”, com presença de núcleos hipercromáticos e crenados, circundados por um halo claro no citoplasma e borda celular acentuada¹⁰.

O carcinoma de células fusiformes (sarcomatóide) é descrito como massas polipóides frequentemente ulceradas, firmes à palpação, semelhantes ao CEC convencional. Em alguns casos, pode surgir em áreas que foram irradiadas anteriormente devido à presença de outro tumor. Devido à alta prevalência de necrose de fibrinas em sua superfície, histologicamente fica difícil distinguir a transição entre o epitélio superficial e as células tumorais fusiformes. Pode ser visto, além da parte sarcomatóide dominante, carcinoma in situ ou CEC infiltrante. As áreas de diferenciação escamosa são mais consistentemente identificadas na base da lesão polipoide, ou dentro de invaginações na superfície onde o epitélio não está ulcerado ou desnudado. Os tumores são geralmente hipercelulares, e o pleomorfismo costuma ser de leve a moderado, sem um grau severo de anaplasia. As células tumorais são fusiformes, roliças, com citoplasma compacto, denso e eosinofílico. Figuras mitóticas incluindo formas atípicas são vistas na maioria desses tumores, enquanto a verdadeira necrose tumoral é rara. Células gigantes podem ser vistas dispersas por toda neoplasia. Alguns desses tumores podem desenvolver um tecido conjuntivo estromal denso hipocelularizado, sendo de difícil reconhecimento citologicamente. Em caso de metástase as mais frequentes são em linfonodos cervicais e pulmão⁷.

O carcinoma adenoescamoso é uma variante de alto grau do CEC surge simultaneamente da transformação maligna do epitélio superficial e dos ductos excretórios glandulares, sendo assim uma mistura de CEC e adenocarcinoma. Acomete, na maioria dos casos, a língua e assoalho de boca. Clinicamente se apresenta como um nódulo submucoso endurecido e dolorido, associado ou não a inchaço que pode causar disfagia e rouquidão. É muito comum metástase em linfonodos cervicais. Histologicamente há presença de características comuns do CEC, formação de pérolas de queratina, disqueratose ou queratinizações celulares individuais, associadas a características comuns do adenocarcinoma, que apresenta componentes tubulares, alveolares e/ou glandulares com células que podem ser basalóides. Os dois carcinomas podem ser separados ou intermisturados, com áreas indiferenciadas entre eles, composta por células claras, podendo demonstrar mitoses frequentes, necroses e infiltração de tecido circundante com invasão perineural⁷.

O carcinoma basalóide é uma variante rara do CEC, clinicamente se caracteriza como um nódulo proliferativo com ou sem presença de úlceras, mais comum homens acima de 50 anos, tendo como sítios mais comuns a base da língua e assoalho bucal, semelhante ao observado no CEC^{11,12}. O comportamento biológico agressivo desta lesão pode ser explicado, em alguns casos, pela presença de metástases a distância - principalmente no fígado e pulmão¹¹. Além disso, alguns autores sugerem que o prognóstico deste tumor é pior em comparação com CEC convencional¹⁴. No estudo de Yu e colaboradores, a taxa de sobrevivência de 3 anos para carcinoma basaloide foi 53% e a taxa de 5 anos foi de 32%, inferior à de CEC convencional (80% e 70%, respectivamente)¹⁵. Histologicamente apresenta componente basalóide, incorporando células pleomórficas pequenas com núcleo hipercromático e citoplasma escasso em uma configuração lobular em paliçada periférica envolvendo a superfície da mucosa. Essas regiões basalóides estão em continuidade direta com áreas de diferenciação escamosa, incluindo abrupta queratinização, em forma de pérolas escamosas com queratinização celular e displasia⁷.

O prognóstico desses tumores está associado à classificação de estadiamento TNM¹⁶. Para essa definição são avaliadas as características do próprio tumor, metástase em linfonodos regionais e metástases a distância. Sabe-se que o grau histológico relacionado ao carcinoma pouco diferenciado está associado a um pior estadiamento da doença¹⁷. O que os trabalhos ainda não consideram é uma descrição mais específica das apresentações clínicas dessas variantes do CEC a fim de contribuir para um diagnóstico mais simplificado e inicial, resultando em um melhor estadiamento dessas lesões.

A caracterização clínica dessas variantes partiu do conhecimento dos processos patológicos básicos em cavidade oral. Essas são formadas decorrentes de variados processos morfológicos, os quais incluem mancha, placa, erosão, úlcera, nódulo, vesícula e bolhas, e pápulas, e são denominadas lesões fundamentais¹⁸. Desta forma, o interesse em classificar a apresentação clínica do CEC de boca surgiu a partir da observação de características clínicas não convencionais em algumas das fotografias do acervo do departamento de Estomatologia. Com esse propósito, um grupo de especialistas em diagnóstico das doenças da boca se reuniu virtualmente para discutir essas apresentações clínicas atípicas. Alguns desses casos considerados como atípicos foram apresentados pelos pesquisadores FAA e NFM na primeira reunião do grupo. A partir dessa discussão foi desenvolvida uma classificação.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as variações nas apresentações clínicas do CEC de boca a fim de contribuir para o processo de diagnóstico.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as possíveis variações nas apresentações clínicas do CEC.
- Caracterizar as diferentes apresentações clínicas do CEC de boca de acordo com as lesões fundamentais.
- Propor uma classificação clínica que possa ser aplicada por profissionais clínicos envolvidos no diagnóstico de câncer de boca

3. METODOLOGIA

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C.Camargo Cancer Center (ACCCC) sob número 2997/20 (Anexo 1). Após a aprovação pelo CEP institucional, foi iniciada a coleta de dados através dos prontuários e análises das fotografias das lesões. Foi concedido por meio do CEP a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), devido a muitos casos serem antigos, e com perda de seguimento, além de óbito de alguns desses pacientes.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo de caráter retrospectivo que avaliou pacientes portadores de CEC oral confirmado histologicamente. O universo do estudo corresponde aos pacientes atendidos no Departamento de Estomatologia do ACCCC, São Paulo/SP, em um período de 15 anos, e nas Universidades Federal da Paraíba (Paraíba/PB) no período de 12 anos e Estadual do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro/RJ) em um período de 18 anos.

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de CEC de boca confirmado por análise histopatológica e que realizaram fotografias da lesão clínica nos Departamentos de Estomatologia do ACCC, UERJ e UFPB.

3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes sem dados histopatológicos de CEC.
- Pacientes com fotografia de qualidade ruim, não sendo possível classificar a lesão.

3.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E FOTOGRAFIAS

Em outubro de 2020 iniciou-se o estudo com a avaliação de todos os casos de CEC do acervo de fotografias do Departamento de Estomatologia do ACCC, da UFPB e da UERJ. Foram selecionados os casos que tinham confirmação diagnóstica por meio da realização de biópsia e análise histopatológica, sendo preconizado o sigilo das informações e anonimato dos pacientes envolvidos.

A partir dos casos selecionados foi realizada a coleta de dados clínicos de acordo com o formulário desenvolvido pelos pesquisadores envolvidos (Anexo 2). A amostra do estudo incluiu um total de 422 indivíduos, sendo 200 do ACCCC, 166 da UERJ e 56 da UFPB. Foram coletadas informações como sexo, idade quando diagnosticada a doença, tempo de queixa antes do diagnóstico, hábitos de tabagismo e etilismo, presença de tratamento oncológico prévio, tempo de queixa antes do diagnóstico, estadiamento da doença, localização do CEC, sintomatologia dolorosa, data de início do tratamento do CEC, tipo de tratamento do CEC, resposta ao tratamento realizado e a última informação do paciente que consta no prontuário, devido ao impacto que esses fatores possuem no estudo.

3.5 CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS

O estudo foi realizado em 3 etapas:

Etapa 1:

Os responsáveis por cada centro de diagnóstico oral (ACCC, da UFPB e da UERJ) forneceram seus acervos de fotografias de casos de CEC de boca, nos quais já haviam sido submetidos a biópsia e apresentavam o diagnóstico confirmado de CEC histopatologicamente. Os pesquisadores FAA e NFM ao analisarem todos os casos separaram os casos em convencionais e atípicos.

CEC convencional

Inicial: placas ou manchas de coloração vermelha, vermelha e branca ou somente branca, com superfície lisa ou irregular.

Figura 1: CEC originado de leucoplasia



Fonte: acervo de fotografias do ACCCC

Figura 2: CEC originado de eritroleucoplasia



Fonte: acervo de fotografias do ACCCC

Infiltrativo: lesão com perda de substância do epitélio, infiltrativas, com bordas elevadas ou irregulares, podendo apresentar superfície necrótica.

Figura 3: CEC infiltrativo



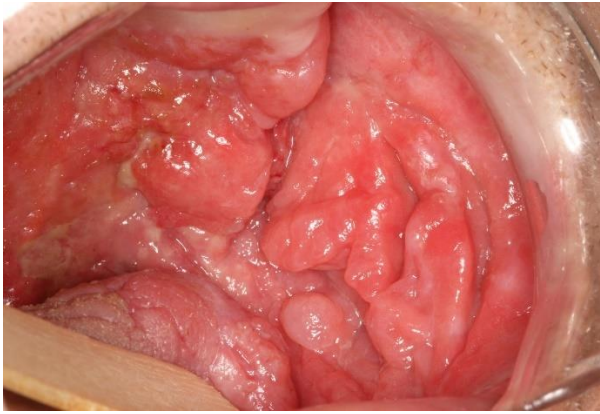
Fonte: acervo de fotografias do ACCCC

Todos os casos que não se encaixam na definição clínica do CEC convencional citada acima foram classificados como atípicos. Os casos atípicos foram classificados em subtipos conforme descrito no quadro 01.

Quadro 01: Classificação dos subtipos de casos atípicos

Papiliforme 	Em geral múltiplas pequenas lesões vegetantes (proliferativas), superfície papilar ou verrucosa. Podem envolver grandes extensões superficiais. clinicamente apresenta-se menos invasivo do que o convencional.
Fenda	

	Lesão em formato de fenda, bastante infiltrativa. A lesão é maior em extensão e profundidade do que no sentido lateral.
Nódulo (sem ulceração ou com pequena ulceração) 	Lesão com elevação arredondada e de superfície íntegra ou com mínima ulceração (até 5 mm). Apresentando a maior parte ou totalidade da mucosa da superfície está íntegra.
Exofítico ou Vegetante 	Lesão única com crescimento vegetante exuberante podendo ter superfície irregular ou verrucosa. Clinicamente apresenta-se menos invasivo do que o convencional.
Verrucoso 	Lesão em geral esbranquiçada devido à grande queratinização superficial, com base ampla, irregular, podendo ter projeções exofíticas e verrucosas na superfície. Pode apresentar ulceração associada. Obrigatório a confirmação histopatológica.

Pregas 	Lesão com múltiplas projeções que se assemelham a formato de pregas, com coloração normal da mucosa e podendo ou não haver ulceração.
Massa tumoral 	Tumoração única que acomete geralmente o rebordo alveolar desdentado. Brotamentos distantes da lesão principal são frequentemente observados.

Fonte: acervo de fotografias do ACCCC

Etapa 2

Neste segundo momento foi criado um formulário online (Anexo 3) com as fotografias de todos os casos e compartilhado com os avaliadores. Dessa forma, os avaliadores puderam classificá-los em convencionais ou atípicos, de acordo com os subtipos acima citados. E, quando julgaram necessário, foi sugerido outras formas de apresentação clínica atípica, baseando-se nas lesões fundamentais.

Etapa 3

Nessa etapa os pesquisadores se reuniram para comparar e discutir as respostas dos formulários.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS CLÍNICOS

Para registrar todas as informações coletadas neste projeto, criamos um banco de dados usando o sistema *Research Electronic Data Capture* (REDCap), onde inserimos todas as informações pertinentes ao projeto. A partir dele exportamos os dados para o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) para análise de associação entre as variáveis clínicas e utilizamos os testes de Fisher e qui-quadrado para variáveis qualitativas e Mann-Whitney para as variáveis quantitativas. Para todos os testes estatísticos, foi estabelecido um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 DADOS CLÍNICOS

4.1.1 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Dados Gerais

Dos 422 casos incluídos no estudo, 270 (64%) pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 61,9 anos (idade mínima de 20 anos e máxima de 92 anos). Em relação a hábitos e vícios, 46,2% dos pacientes relataram tabagismo (92/199) e 20% relataram ser ex tabagistas (40/199). O consumo de bebida alcoólica está presente em pouco mais da metade dos casos, tendo 39,4% de pacientes etilistas (78/198) e 15,2% de ex etilistas (30/198). Ao avaliar o histórico oncológico desses pacientes, 32,4% apresentaram diagnóstico de algum câncer prévio (48/148). Dentre esses diagnósticos, 79,1% estavam localizados em região de cabeça e pescoço (38/48). Em 54% dos pacientes (67/124) não havia sintomatologia dolorosa associada ao CEC, porém a queixa de surgimento da lesão estava presente há cerca de 6 meses em média.

Ao exame intraoral, a principal hipótese diagnóstica do estomatologista foi de CEC em 96% dos casos (148/154), tendo como localização anatômica mais acometida a borda de língua (152/422; 36%). O estadio clínico IV foi o mais observado, em 37,4% dos casos (46/123), seguido pelo estadio I em 35,8% dos casos (44/123).

CEC Convencional

Dos 316 casos classificados como CEC convencionais, a média de idade foi de 61 anos e 201 (63,6%) pacientes eram do sexo masculino. Em relação a hábitos e vícios, 49,1% dos

pacientes relataram serem tabagistas (78/159) e 16,4% ex tabagistas (26/159). O consumo de bebida alcoólica está presente em pouco mais da metade dos casos, com 40,5 % de etilistas (64/158) e 13,9% de ex etilistas (22/158). O histórico oncológico mostrou que 34,5% apresentaram diagnóstico de algum câncer prévio (40/116). Dentre esses, 82,5% estavam localizados em região de cabeça e pescoço (33/40). A maioria dos pacientes, 51,5% (52/101) não apresentava sintomatologia dolorosa associada ao CEC, porém a queixa de surgimento da lesão já ocorria há pouco mais de 5 meses (com tempo mínimo de queixa de 20 dias e máximo de 72 meses). A principal hipótese diagnóstica do estomatologista foi de CEC em 97,5% dos casos (119/122), tendo como localização anatômica mais acometida a borda de língua (137/316; 43,4%). O estadiamento clínico I (39/103; 37,9%) e IV (36/103; 35%) foram os mais observados.

Atípicos

Dos 106 casos classificados como atípicos, 69 (65,1%) pacientes eram do sexo masculino, com idade média de 64,13 anos (variando de 24 a 88 anos).

Em relação a hábitos e vícios, 35% dos pacientes relataram ser tabagistas (14/40), tendo a mesma quantidade de ex tabagistas. O consumo de bebida alcoólica está presente em pouco mais da metade dos casos representando 35% de etilistas (14/40) e 20% de ex etilistas (8/40). O histórico oncológico desses pacientes, 25% dos pacientes apresentaram diagnóstico de algum câncer prévio (8/32). Dentre esses, 62,5% estavam localizados em região de cabeça e pescoço (5/8). Não foi relatada sintomatologia dolorosa em 65,2% pacientes (15/23), porém a queixa de surgimento da lesão já estava presente há cerca de 7 meses (com tempo de queixa mínimo de 15 dias e máximo de 36 meses). Ao exame intraoral, a principal hipótese diagnóstica do estomatologista foi de CEC em 90,6 % dos casos (29/32), tendo como localização anatômica mais acometida o assoalho de boca (28/106; 26,4%). O estadiamento clínico IV foi o mais observado (10/20; 50%).

4.1.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONVENCIONAL E ATÍPICOS

Dos 422 casos obtidos, 316 foram classificados clinicamente como convencionais e 106 como atípicos. Nos dois grupos estudados os indivíduos do sexo masculino foram a maioria, 63,6% no grupo convencional e 65,1% no atípicos. A média de idade foi acima de 60 anos ambos os grupos. Obtivemos a informação de 199 pacientes para avaliar hábitos e vícios. No

grupo convencional quase metade dos indivíduos eram tabagistas (49,1%), e no grupo atípicos tínhamos 35% dos pacientes tabagistas ($p=0,029$). Com relação ao etilismo, a maioria dos indivíduos de ambos os grupos não consumiam bebidas alcoólicas, sendo 45,6% no grupo convencional e 45% no atípicos. De acordo com histórico oncológico foram obtidos os dados de 148 casos, no qual em ambos os grupos a minoria dos pacientes apresentaram diagnóstico de outro câncer prévio, sendo 34,5% no grupo convencional e 25% do grupo atípicos. Dentre esses casos, as neoplasias malignas de cabeça e pescoço foram a maioria tanto no grupo convencional (82,5%) quanto no grupo atípicos (62,5%) (Tabela 1).

A principal hipótese diagnóstica da lesão antes de ser realizada a biópsia foi de CEC em mais 90% dos casos em ambos os grupos. Contudo, no grupo convencional 97,5% houve acerto do diagnóstico comparado com 90,6% do grupo atípico ($p=0,07$) (Tabela 1).

O tempo médio de queixa foi cerca de 2 meses a mais no grupo atípicos (7 meses). E, em relação a sintomatologia dolorosa, o grupo atípicos apresentou a maioria de seus pacientes assintomáticos (65,2%), já no grupo convencional 51,5% dos pacientes eram assintomáticos. O estadiamento clínico das lesões foram avaliadas em 123 casos. No grupo convencional valores bem próximos de pacientes que apresentaram estadiamento I (37,9%) e estadiamento IV (35%), já no grupo atípicos o estadiamento IV foi o mais frequente (50%) (Tabela 1).

Tabela1: Comparação de dados clínicos entre os grupos CEC convencional e atípico. O número de caso varia de acordo com as variáveis estudadas.

Variáveis	Total	Convencional	Atípicos	P valor
Sexo	n=422	n=316	n=106	0,874**
Masculino	270 (64%)	201 (63,6%)	69 (65,1%)	
Feminino	152 (36%)	115 (36,4%)	37 (34,9%)	
Média de idade (anos)	61,96	61,24	64,13	0,071''*
ID min.	20	20	24	
ID. máx.	92	92	88	
Fumo	n=199	n=159	n=40	0,029***
Tabagistas	92 (46,2%)	78 (49,1%)	14 (35%)	
Ex tabagistas	40 (20,1%)	26 (16,4%)	14 (35%)	
Não tabagistas	67 (33,7%)	55 (34,6%)	12 (30%)	
Álcool	n=199	n=158	n=40	0,599***
Etilistas	79 (39,4%)	65 (40,5%)	14 (35%)	
Ex etilistas	30 (15,2%)	22 (13,9%)	8 (20%)	
Não etilistas	90 (45,5%)	72 (45,6%)	18 (45%)	
*Tumor prévio	n=48	n= 40	n=8	0,423**
Cabeça e Pescoço	38 (79,1%)	33 (82,5%)	5 (62,5%)	
*Hipótese diagnóstica	n= 154	n=122	n=32	0,070****
CEC	148 (96,1%)	119 (97,5%)	29 (90,6%)	
Trauma	2 (1,2%)	2 (1,6%)	0	
Outros	4 (2,5%)	1 (0,8%)	3 (9,4%)	
Média Tempo queixa (meses)	5,9	5,6	7,1	0,509''
*Dor	n=124	n=101	n=23	0,337**
Sim	57 (46%)	49 (48,5%)	8 (34,8%)	
Não	67 (54%)	52 (51,5%)	15 (65,2%)	
*Estadiamento Clínico	n=123	n=103	n=20	0,240 ****
Estadio I	44 (35,8%)	39 (37,9%)	5 (25%)	
Estadio II	23 (18,7%)	21 (20,4%)	2 (10%)	
Estadio III	10 (8,1%)	7 (6,8%)	3 (15%)	
Estadio IV	46 (37,4%)	36 (35%)	10 (50%)	

* Dados computados somente dos casos atendidos no ACCCC

****Teste exato de Fisher-Freeman-Halton

** Teste qui- quadrado – correção de continuidade

***Teste qui-quadrado de Pearson

''*Bilateral P

Para análise da localização, todas as regiões da boca acometida pela neoplasia foram computadas, sendo assim mais de uma região foi acometida em alguns casos. Borda de língua foi a região mais acometida pelo grupo convencional e assoalho no grupo atípicos. Na tabela 2 é possível observar todas as regiões envolvidas pela neoplasia. (Tabela 2)

Tabela 2: Variáveis de localização do CEC entre os grupos convencional e atípicos

Variáveis	Total	Convencional	Atípicos	P valor
Localização do CEC				
Gengiva	25 (5,9%)	21 (6,6%)	4 (3,8%)	0,397**
Assoalho	76 (18%)	48 (15,2%)	28 (26,4%)	0,014**
Borda de língua	152 (36%)	137 (43,4%)	15 (14,2%)	0,000**
Ventre de língua	10 (2,4%)	8 (2,5%)	2 (1,9%)	1,000****
Dorso de língua	7 (1,7%)	2 (0,6%)	5 (4,7%)	0,012****
Palato	58 (13,7%)	39 (12,3%)	19 (17,9%)	0,200**
Rebordo Superior	23 (5,5%)	13 (4,1%)	10 (9,4%)	0,066**
Rebordo Inferior	61 (14,5%)	42 (13,3%)	19 (17,9%)	0,310**
Fundo de vestibulo	14 (3,3%)	7 (2,2%)	7 (6,6%)	0,053****
Mucosa Jugal	29 (6,9%)	16 (5,1%)	13 (12,3%)	0,021**
Pilar Amigdaliano	11 (2,6%)	7 (2,2%)	4 (3,8%)	0,479****
Retromolar	28 (6,6%)	18 (5,7%)	10 (9,4%)	0,266**

** Teste qui- quadrado – correção de continuidade

****Teste exato de Fisher-Freeman-Halton

Em relação a progressão de doença e o status da última informação não houveram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3: Variáveis de progressão da doença e situação da última informação do paciente entre os grupos convencional e atípicos

Variáveis	Total	Convencional	Atípicos	P valor
*Progressão da doença	n= 121	n= 98	n= 23	0,705**
Sim	50 (42,1%)	40 (40,8%)	11 (47,8%)	
Não	70 (57,9%)	58 (59,2%)	12(52,2%)	
*Última informação	n=204	n=165	n=39	0,710****
Vivo sem doença	58 (28,4%)	48 (29%)	10 (25,6%)	
Vivo com doença	11 (5,4%)	10 (6,1%)	1 (2,6%)	
Morto pela doença	41 (20,1%)	30 (18,2%)	11 (28,2%)	
Morto por outra causa	7 (3,4%)	6 (3,6%)	1 (2,6%)	
Perdido o contato	87 (42,6%)	71 (43%)	16 (41%)	

* Dados computados somente dos casos atendidos no ACCCC

****Teste exato de Fisher-Freeman-Halton

** Teste qui- quadrado – correção de continuidade

4.1.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS DO GRUPO ATÍPICOS

Os 106 casos classificados como atípicos foram agrupados em 7 subtipos de acordo com sua característica clínica: 18 foram classificados como Papiliforme, 29 em Fenda, 13 em Nódulo, 21 Vegetante, 3 Verrucoso, 4 em Pregas e 18 em Massa Tumoral. Os indivíduos do sexo masculino aparecem como maioria, exceto nos grupos Nódulo (46,2%) e Verrucoso (33,3%), sendo no subtipo em Massa Tumoral a mesma proporção de homens e mulheres.

Em relação a idade dos indivíduos estudados, obtivemos dados de 93 pacientes. No subtipo em Fenda tivemos a menor média de idade (57 anos) e no Verrucoso a maior (83 anos). O tempo médio de queixa do paciente antes do seu diagnóstico obtido, através da análise de 24 casos, foi a menor com menos de 1 mês no subtipo em Pregas, chegando até 22 meses no grupo Verrucoso. A maioria dos pacientes era tabagista. O consumo de bebida alcoólica foi bastante variável entre os subgrupos (Tabela 4).

Através da informação de 32 casos que constavam na anamnese, a principal hipótese diagnóstica da lesão antes de ser realizada a biopsia era de CEC na maioria dos casos que

constam nos subtipos. Em relação a sintomatologia dolorosa, de acordo com 23 informações coletadas, apenas nos subtipos Fenda, Nódulo e Verrucoso os pacientes relataram dor associada ao CEC atípico.

Ao exame clínico, notou-se prevalência da localização das lesões pelo assoalho bucal nos subtipos Papiliforme e Fenda, borda de língua no subtipo Nódulo, palato e mucosa jugal no subtipo Vegetante, rebordo inferior nos subtipos Verrucoso e Massa Tumoral e área retromolar no subtipo Pregas. E, assim como no grupo convencional algumas das lesões apresentaram extensão para mais de uma localização anatômica (Tabela 4).

Após o diagnóstico de CEC confirmado histologicamente, foi avaliado o estadiamento da doença em 20 casos. O estadio clínico IV estava presente na maioria desses casos, exceto no grupo Nódulo e Vegetante. Nos subtipos Papiliforme, Nódulo e Vegetante metade dos pacientes apresentaram progressão da doença, já no subtipo em Fenda a maioria dos pacientes (83,3%) não tiveram progressão de doença. Ao avaliarmos os dados de 39 prontuários, temos prevalência de pacientes vivos sem doença nos subtipos Fenda (36,4%) e no Papiliforme (42,9%). (**Tabela 4**).

Tabela 4: Comparação de dados clínicos entre os subtipos do grupo Atípicos. O número de caso varia de acordo com as variáveis estudadas.

Variáveis	Total	Papiliforme	Fenda	Nódulo	Vegetante	Verrucoso	Pregas	Massa
Sexo	n=106	n=18	n=29	n=13	n=21	n=3	n=4	n=18
Masculino	69(65%)	12(66,7%)	23(79,3%)	6(46,2%)	15(71,4%)	1(33,3%)	3(75%)	9(50%)
Feminino	37(35%)	6 (33,3%)	6 (20,7%)	7(53,8%)	6(28,6%)	2(66,7%)	1(25%)	9 50%)
Idade Média (anos) n=93	64,13	62,33	57,76	62,50	67,37	83,33	62	69,94
ID min	24	41	24	43	36	82	55	45
ID. máx.	88	86	84	79	88	85	76	82
*Tempo médio de queixa (meses) n=24	7,1	19,4	1,9	7,3	2,25	22	0,23	2,33
Fumo	n=40	n=7	n=11	n=6	n=6	n=1	n=2	n=7
Tabagistas	14(35%)	3 (42,9%)	6(54,5%)	1(16,7%)	1(16,7%)	0	1(50%)	2(28,6%)
Ex tabagistas	14(35%)	2 (28,6%)	1 (9,1%)	3 (50%)	3 (50%)	0	1(50%)	4(57,1%)
Não tabagistas	12(30%)	2 (28,6%)	4(36,4%)	2(33,3%)	2(33,3%)	1(100%)	0	1(14,3%)
Álcool	n=40	n=7	n=11	n=6	n=6	n=1	n=2	n=7
Etilistas	14(35%)	2 (28,6%)	5(45,5%)	1(16,7%)	2(33,3%)	1(100%)	1(50%)	2(28,6%)
Ex etilistas	8(20%)	1 (14,3%)	2(18,2%)	3 (50%)	1(16,7%)	0	1(50%)	0
Não etilistas	18(45%)	4(57,1%)	4(36,4%)	2(33,3%)	3 (50%)	0	0	5(71,4%)

*HD	n=32	n=5	n=8	n=n5	n=7	n=1	n=1	n=5
CEC	29	5(100%)	8(100%)	4(80%)	6(85,7%)	1(100%)	1(100%)	4(80%)
Trauma	0	0	0	0	0	0	0	0
Outros	3	0	0	1(20%)	1(14,3%)	0	0	1(20%)
*Sintomatologia	n=23	n=4	n=7	n=3	n=4	n=1	n=1	n=3
Sim	8	1 (25%)	4(57,1%)	2(66,7%)	0	1(100%)	0	0
Não	15	3(75%)	3(42,9%)	1(33,3%)	4 (100%)	0	1(100%)	3(100%)
*Estadiamento	n=20	n=2	n=5	n=3	n=6	n=0	n=1	n=3
Estadio I	5(25%)	0	1(20%)	1(33,3%)	3 (50%)	0	0	0
Estadio II	2(10%)	0	1(20%)	1(33,3%)	0	0	0	0
Estadio III	3(15%)	0	0	1(33,3%)	1(16,7%)	0	0	1(33,3%)
Estadio IV	10(50%)	2(100%)	3(60%)	0	2(33,3%)	0	1(100%)	2(66,7%)
Localização								
Gengiva	4 (3%)	0	1 (3,1%)	1(5,8%)	0	0	0	2(7,4%)
Assoalho	28(21,5%)	6 (20,6%)	13(40,6%)	2(11,7%)	3(14,2%)	0	0	4(14,8%)
Borda de língua	15(11,5%)	1(3,4%)	5(15,6%)	7(41,1%)	2(9,5%)	0	0	0
Ventre de língua	2 (1,5%)	0	0	0	2(9,5%)	0	0	0
Dorso de língua	5 (3,8%)	0	3(9,3%)	2(11,7%)	0	0	0	0
Palato	19(14,6%)	5(17,2%)	2(6,25%)	1(5,8%)	4(19%)	1(16,6%)	1(25%)	5(18,5%)
Rebordo Sup	4 (3%)	1(3,4%)	1(3,1%)	0	1(4,7%)	1(16,6%)	0	6(22,2%)
Rebordo Infr	19(14,6%)	5(17,2%)	2(6,25%)	1(5,8%)	2(9,5%)	2(33,3%)	0	7(25,9%)
Fundo de vestíbulo	7 (5,3%)	0	2(6,25%)	1(5,8%)	1(4,7%)	1(16,6%)	0	2(7,4%)
Mucosa Jugal	13 (10%)	5(17,2%)	0	1(5,8%)	4(19%)	1(16,6%)	1(25%)	1(3,7%)
Pilar Amigdaliano	4 (3%)	1(3,4%)	1(3,1%)	1(5,8%)	1(4,7%)	0	0	0
Retromolar	10 (7,6%)	5(17,2%)	2(6,25%)	0	1(4,7%)	0	2(50%)	0
*Última informação	n=39	n=7	n=11	n=7	n=6	n=0	n=2	n=6
Vivo s/ doença	10(25,6%)	3(42,9%)	4(36,4%)	1(14,3%)	2(33,3%)	0	0	0
Vivo c/ doença	1(2,6%)	0	1(9,1%)	0	0	0	0	0
Morto pela doença	11(28,2%)	1(14,3%)	2(18,2%)	2(28,6%)	3(50%)	0	1 (50%)	2(33,3%)
Morto por outra causa	1 (2,6%)	0	0	0	1(16,7%)	0	0	0
Perdido	16 (41%)	3(42,9%)	4(36,4%)	4(57,1%)	0	0	1(50%)	4(66,7%)

* Dados computados somente dos casos atendidos no AC Camargo Câncer Center

4.DISSCUSSÃO

Sabe-se que 15% dos casos de CEC apresentam variantes histopatológicas conhecidas e bem descritas na literatura, sendo essas com importante relevância na avaliação da agressividade desses tumores⁷. Clinicamente, o CEC também pode apresentar-se de formas diferentes das convencionais, porém ainda não há trabalhos científicos que as descrevam. Desta forma, a observação clínica de lesões de CEC que não apresentavam um aspecto habitual nos motivou a propor a realização do presente estudo. Cerca de 25% dos CECs avaliados nesse estudo apresentaram-se clinicamente de forma atípica e, de acordo com suas características clínicas foram agrupados em subtipos (papiliforme, fenda, nódulo, massa tumoral, pregas, verrucoso e vegetante). Essa classificação visa contribuir para um diagnóstico mais simplificado e precoce dessas neoplasias, sem o comprometimento inicial de correlacioná-las com uma análise aprofundada de sua histopatologia. Além da avaliação clínica, a coleta de informações dos prontuários dos pacientes foi de extrema importância para que pudéssemos conhecer melhor as características da população e das lesões do grupo atípico frente aos já conhecidos CECs convencionais.

Sabe-se que o CEC de boca é mais prevalente em homens acima dos 50 anos de idade¹⁹, porém alguns estudos nos EUA demonstraram uma incidência crescente de casos em pacientes jovens (abaixo de 40 anos). Para avaliar se essa crescente também estava ocorrendo em outras partes do mundo, 8 centros de pesquisa, dentre eles a UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais), se uniram para realizar um estudo retrospectivo no qual foram avaliados 10.727 casos de pacientes diagnosticados com CEC em um período de 20 anos. Como resultado da população estudada obteve-se uma maioria de homens (61,2%) com média de idade de 62 anos, sendo poucos pacientes acometidos pela doença com idade inferior a 40 anos (5,8%)²⁰. Esses dados são muito semelhantes aos que observamos no nosso estudo, com pouco mais de 60% dos pacientes do sexo masculino em ambos os grupos e com a mesma média de idade relatada no estudo, 62 anos (61 anos no grupo convencional e 64 no grupo atípicos). Ao avaliarmos apenas o grupo atípicos foi possível observar que nos subtipos Nódulo e Verrucoso há resultados distintos da maioria dos casos, apresentando uma prevalência de mulheres (53,8% e 66,7% respectivamente), sendo que no Verrucoso os pacientes também são mais idosos, com média de idade de 83 anos.

Ainda avaliando as características desses pacientes, um grupo realizou um estudo transversal no Hospital Universitário de Iowa (UIHC), nos Estados Unidos, com 1327 pacientes. Desses 70% eram fumantes ou ex fumantes²¹, corroborando com os resultados do nosso estudo, no qual obtivemos 65,5% dos pacientes tabagistas ou ex tabagistas no grupo convencional. Em contrapartida, para os atípicos não houve diferença estatisticamente significativa entre tabagistas e não tabagistas, apontando que diferente do convencional, o fumo não se apresentou como um fator de risco relevante nesse grupo. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, a maioria dos pacientes avaliados no estudo de Iowa se declararam não etilistas, assim como no nosso estudo em ambos os grupos.

Além dessas informações, o tempo de queixa e a sintomatologia dolorosa são dados que também apresentam grande relevância para o direcionamento do diagnóstico. A lesão de CEC pode ou não estar associada a sintomatologia. Em um estudo de coorte retrospectivo realizado na Faculdade de Medicina Ludwik Rydygier em Bydgoszcz, na Polônia observou-se que 70% dos 62 casos avaliados tinham dor associada a neoplasia, sendo este um fator determinante para o paciente ter procurado um especialista em até 2 meses (em média) após início da queixa²². No nosso grupo convencional também foi possível observar o impacto direto da sintomatologia na busca por ajuda profissional. No qual, quase metade dos pacientes do grupo convencional eram sintomáticos (48,5%), e tiveram seus diagnósticos realizados mais precocemente (em até 2 meses) se comparados aos pacientes do grupo atípicos, no qual a maioria era assintomática (65,2%). E, ao avaliarmos cada subtipo do grupo atípicos, foi possível observar que na variante papiliforme houve uma maior quantidade de pacientes assintomáticos (75%) e com maior tempo de queixa antes do diagnóstico (19 meses), em relação aos outros subtipos.

Ao exame clínico, a estrutura anatômica mais acometida pelo CEC foi a borda de língua (43,4%) no grupo convencional e o assoalho de boca (26,4%) no grupo atípicos. Os dados da literatura também apontam essas localizações como as mais comuns, como foi observado nos resultados de um estudo transversal retrospectivo que avaliou 5398 casos do banco de dados da Fundação Oncocentro (FOSP) no período de 2010 a 2015, no qual 42,5% das lesões estavam localizadas na língua e 22,2% no assoalho²³. Esses dados coletados na anamnese associados ao exame clínico oral, que é o método padrão atual para triagem da doença²⁴, levam a formação de uma hipótese diagnóstica que guia o profissional para conduta correta. No nosso

estudo notamos que a hipótese diagnóstica do estomatologista foi mais assertiva no grupo convencional (97,5%) se comparado ao grupo atípicos (90,6%), podendo esse fator estar diretamente relacionado a apresentação clínica dessas lesões.

Também é de extrema importância a avaliação do estadiamento da doença, uma vez que ela está diretamente ligada ao prognóstico. Com a finalidade de avaliar esse fator, um estudo de coorte retrospectivo realizado em 2021 no Hospital HELIOS Kliniken em Schwerin na Alemanha, analisou 145 pacientes com diagnóstico de CEC oral tratados entre os anos de 1988-2000. Dentre os dados coletados foi obtido que 29% desses pacientes apresentavam estadiamento I da doença no momento do diagnóstico, 24% II, 12% III e a maioria (35%) apresentavam estadiamento IV, porém notaram que apesar do estadiamento mais avançado a taxa de sobrevivência desses pacientes foi de 61,5% em 5 anos²⁵. Trazendo a análise desses dados para os pacientes do nosso estudo, observamos que no grupo convencional os estadiamentos I e IV foram os mais comuns (37,9% e 35% respectivamente), porém o grupo atípico apresentou a maioria dos pacientes (50%) com estadiamento IV da doença, podendo assim relacionar esse resultado com uma demora maior em diagnosticar os CECs atípicos. Dentre os atípicos os subtipos que não tiveram maioria em estágio IV foram o Vegetante e Nódulo, talvez por uma maior facilidade em realizar a biópsia nesses tipos de lesão.

6. CONCLUSÕES

- O sexo masculino e a idade mais avançada prevaleceram em ambos os grupos convencional e atípico. Porém, no grupo atípico o tabagismo não foi fator de risco determinante para o desenvolvimento da lesão.
- As localizações predominantes das lesões prevaleceram em borda de língua e em assoalho.
- A classificação dos CECs atípicos de acordo com suas características clínicas mostrou-se mais frequente nos subtipos Fenda e Vegetante.
- Apesar da grande quantidade de acertos por especialistas, o diagnóstico do CEC convencional foi realizado de forma mais assertiva quando comparado ao grupo de CEC atípico.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- *International Agency for Research on Cancer (IARC)*
- 2- Globocan 2020 (International Agency for Research on Cancer)
- 3- FERLAY et al.
- 4- (Louredo BV et al 2022)
- 5- Brasil 2022; Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva, 2020^a
- 6- Warnakulasuriya, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 45, 309–316 (2009).
- 7- Thompson, L. D. R. Squamous cell carcinoma variants of the head and neck. doi:10.1016/S0968
- 8- Boccia, S., La Vecchia, C. & Boffetta, P. Epidemiology of cancer and principles of prevention. in *A Systematic Review of Key Issues in Public Health* 65–87 (Springer International Publishing, 2015). doi:10.1007/978-3-319-13620-2_5
- 9- Harishankar, M. K., Mohan, A. M., Krishnan, A. V. & Devi, A. Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY ARTIGO ORIGINAL Downregulation of Notch4-a prognostic marker in distinguishing oral verrucous carcinoma from oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 85, 11–16 (2019).
- 10- Cobo, F. et al. Human Papillomavirus Associated with Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx in a Renal Transplant Recipient. *Infection* 34, 176–180 (2006).
- 11- De Sampaio Góes, F. C. G. et al. Prognoses of Oral Basaloid Squamous Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma: A Comparison. *Arch. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* 130, 83–86 (2004).
- 12- Aggarwal, P., Saxena, C., Kumar, A. & Wadhwan, V. Basaloid squamous cell carcinoma: Report of two cases with review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 22, 108–111 (2018).
- 13- Paulino, A. F. G., Singh, B., Shah, J. P. & Huvos, A. G. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 110, 1479–1482 (2000).
- 14- Thariat, J. et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: Role of HPV and implication in treatment and prognosis. *Journal of Clinical Pathology* 63, 857–866 (2010).
- 15- Yu, G. Y. et al. A clinicopathologic study on basaloid squamous cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 37, 1003–1008 (2008).

16- AJCC 7th Ed Cancer Staging Manual

17- Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, Homer L. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. *J Oral. Maxillofac Surg* 2005;63:1599-605

18- Cardili RN, Roselino AM. Elementary lesions in dermatological semiology: literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):629-633. doi:10.1590/abd1806-4841.20164931.

19- Curado MP, Johnson NW, Kerr AR, Silva DRM, Lanfranchi H, Pereira DL, et al. Câncer oral e de orofaringe na América do Sul: incidência, tendências de mortalidade e lacunas em bancos de dados públicos conforme apresentado ao Fórum Global de Câncer Oral. *Transl Res Oral Oncol*. 2016; 1 :1–7.

20- Ferreira E Costa R, Leão MLB, Sant'Ana MSP, Mesquita RA, Gomez RS, Santos-Silva AR, Khurram SA, Tailor A, Schouwstra CM, Robinson L, van Heerden WFP, Tomasi RA, Gorrino R, de Prato RSF, Taylor AM, Urizar JMA, de Mendoza ILI, Radhakrishnan R, Chandrashekar C, Choi SW, Thomson P, Pontes HAR, Fonseca FP. Oral Squamous Cell Carcinoma Frequency in Young Patients from Referral Centers Around the World. *Head Neck Pathol*. 2022 Sep;16(3):755-762. doi: 10.1007/s12105-022-01441-w. Epub 2022 Mar 22. Erratum in: *Head Neck Pathol*. 2022 Dec;16(4):1263. PMID: 35316511; PMCID: PMC9424469.

21- Howren MB, Christensen AJ, Pagedar NA. Problem alcohol and tobacco use in head and neck cancer patients at diagnosis: associations with health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2022 Oct;30(10):8111-8118. doi: 10.1007/s00520-022-07248-3. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35776184; PMCID: PMC9247907.IOWA

22- Janiak-Kiszka J, Nowaczewska M, Kaźmierczak W. Oral squamous cell carcinoma - clinical characteristics, treatment, and outcomes in a single institution retrospective cohort study. *Otolaryngol Pol*. 2022 Feb 22;76(3):12-17. doi: 10.5604/01.3001.0015.7567. PMID: 35796395

23- Louredo BV, Vargas PA, Pérez-de-Oliveira ME, Lopes MA, Kowalski LP, Curado MP. Epidemiology and survival outcomes of lip, oral cavity, and oropharyngeal squamous cell carcinoma in a southeast Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022 May 1;27(3):e274-e284. doi: 10.4317/medoral.25147. PMID: 35368013; PMCID: PMC9054163

24- Mandrik O, Roitberg F, Lauby-Secretan B, Parak U, Ramadas K, Varenne B, Sankaranarayanan R, Carvalho AL. Perspective on oral cancer screening: Time for implementation research and beyond. *J Cancer Policy*. 2023 Mar;35:100381. doi: 10.1016/j.jcpo.2022.100381. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36599217.

25- Bschorer M, Schneider D, Goppold K, Sperling J, Schön G, Bschorer R. Quality of life and survival rate after primary surgical treatment of oral squamous cell carcinoma: A retrospective study with 18 years of follow-up. *J Craniomaxillofac Surg*. 2022 Feb;50(2):170-177. doi: 10.1016/j.jcms.2021.09.016. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34625373.

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

A Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em **21/12/2020**, após analisar as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **10/11/2020**, **aprovou “*ad referendum*”**, a realização do projeto nº. **2997/20** intitulado: "Apresentações atípicas do câncer de boca."

Pesquisador Responsável: Fábio de Abreu Alves
Aluna: Nathalia Felix de Mendonça (TCC)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 21 de dezembro de 2020.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 3 Formulário online com as fotografias de todos os casos, compartilhado com os avaliadores.

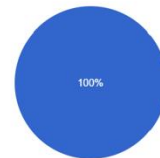
A.C. Camargo Cancer Center
Departamento de Estomatologia
Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia

Woman, 71 y, 2 months*
ID: 10155350



Woman
ID: 5045053

2 respostas



- Conventional
- Cleft
- Nodule/polypoid
- Exophytic
- Red Cancer
- Verrucous
- Edentulous alveolar mass
- Papillary

- ☐ Conventional
- ☐ Cleft
- ☐ Nodule/polypoid
- ☐ Exophytic
- ☐ Red cancer
- ☐ Verrucous
- ☐ Edentulous alveolar mass
- ☐ Papillary
- ☐ Outros...

ID	FABIONATHALLA	FABIO RAMOA	PAULO BONAN	
10155350	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
12557280	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
10669820	CONVENTIONAL	PAPILLARY	VERRUCOUS	CONVENTIONAL
80001149	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL X EXOPHYTIC	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
10449480	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
11398850	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	VERRUCOUS	CONVENTIONAL
12330290	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
11137210	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
11921000	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
10812550	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
12098830	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
12589230	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
14285700	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
9245330	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	PAPILLARY	CONVENTIONAL
11526380	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
14885540	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
6024920	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
8046560	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
4038584	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	VERRUCOUS	CONVENTIONAL
9371160	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
11982090	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
12337900	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
11082140	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
15948360	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
8123910	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
15403060	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
12562550	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
15807110	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	PAPILLARY	CONVENTIONAL
11883180	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CLEFT	CONVENTIONAL
12637700	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL
9294040	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	EXOPHYTIC	CONVENTIONAL
10987740	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	PAPILLARY	CONVENTIONAL
15586520	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	VERRUCOUS	CONVENTIONAL
10378560	CONVENTIONAL	CONVENTIONAL	VERRUCOUS	CONVENTIONAL