

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

LUAN NATHIEL SANTANA KOVALSKI

ESTUDO RETROSPECTIVO DE CARACTERÍSTICAS
CLINICODEMOGRÁFICAS E FATORES PROGNÓSTICOS DE CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM PALATO DURO, GENGIVA E REBORDO
ALVEOLAR SUPERIOR DE DOIS SERVIÇOS DE CIRURGIA DE CABEÇA E
PESCOÇO DO SUL DO BRASIL.

Porto Alegre

2019

LUAN NATHIEL SANTANA KOVALSKI

ESTUDO RETROSPECTIVO DE CARACTERÍSTICAS
CLINICODEMOGRAFICAS E FATORES PROGNÓSTICOS DE CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM PALATO DURO, GENGIVA E REBORDO
ALVEOLAR SUPERIOR DE DOIS SERVIÇOS DE CIRURGIA DE CABEÇA E
PESCOÇO DO SUL DO BRASIL.

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito final à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica - Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Trevisani
Martins

Porto Alegre

2019

LUAN NATHIEL SANTANA KOVALSKI

ESTUDO RETROSPECTIVO DE CARACTERÍSTICAS
CLINICODEMOGRÁFICAS E FATORES PROGNÓSTICOS DE CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM PALATO DURO, GENGIVA E REBORDO
ALVEOLAR SUPERIOR DE DOIS SERVIÇOS DE CIRURGIA DE CABEÇA E
PESCOÇO DO SUL DO BRASIL.

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito final à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica - Estomatologia.

Porto Alegre 16 de dezembro de 2019.

Juliana Romanini

Doutora em Odontologia – Pontificada Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS).

Vinicius Coelho Carrard

Doutor em Odontologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Rafael José Vargas Alves

Doutor em Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

AGRADECIMENTOS

Eternamente a meus pais, Alvir e Carmeliza por seu trabalho, empenho, apoio e sacrifício diários para que esse objetivo fosse concretizado, sem vocês nada disso seria possível. Espero um dia poder retribuir parte do que fizeram por mim.

Um agradecimento especial a meu orientador, professor Marco, no qual me espelho e me que me inspira todos os dias a ser um ser humano melhor, e que desde 2016 vem contribuindo de forma imensurável no meu crescimento profissional e pessoal. Ao professor e amigo Vinicius uma das melhores pessoas que tenho a felicidade de conviver, pela amizade, ensinamentos e paciência. E a incomparável professora Manoela, pelos ensinamentos e pela sua fundamental contribuição na elaboração deste trabalho.

À equipe de funcionários da unidade de Estomatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a meus colegas de residência, aonde passei dois inesquecíveis anos, pelo ambiente acolhedor e fraterno.

Todos os professores da pós-graduação em estomatologia/patologia da UFRGS pelos ensinamentos repassados diariamente. Aos colegas pelo compartilhamento de conhecimentos e pelo ambiente aonde convivemos.

Às equipes de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Patologia do Hospital Santa Rita de Porto Alegre e de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Nery de Santa Cruz do Sul pelo compartilhamento dos casos que originaram este estudo, felicitando também pela iniciativa na construção do conhecimento.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil clínico demográfico, tratamento e os fatores prognósticos de pacientes com carcinomas espinocelulares (CEC), em gengiva, palato duro e rebordo alveolar (GPDR). Os dados foram coletados dos pacientes atendidos em dois serviços de cirurgia de cabeça e pescoço no sul do Brasil entre 1999 e 2019. Foram coletados dados clínico demográficos, hábitos, sítio, tamanho, aspecto clínico, estadiamento clínico, metástase cervical, tratamento e prognóstico. As associações de variáveis independentes com desfechos foram avaliadas por meio do teste qui-quadrado e regressão binária de Pearson, utilizando o IMB SPSS®. Foram localizados quarenta e quatro pacientes dos quais trinta e um pacientes foram incluídos na amostra por terem os seus registros acessíveis. Destes, 64,5% eram homens com idade média de 68,84 anos (\pm 14,2), fumantes (51,6%) e alcoolistas (38,7%). Quanto aos aspectos clínicos, a maioria dos casos foram úlceras (51,7%) situadas em palato duro (51,7%), T4 (41,9%), N0 (90,4%), M0 (100%) e em estadiamento clínico avançado (58,2%). O tempo de follow – up foi de 42 meses (2-97). O tratamento mais realizado foi a cirurgia associada à radioterapia (45,2%). Para o manejo das metástases cervicais foram utilizadas duas estratégias: ECE (esvaziamento cervical eletivo) e watch and wait (tratar o tumor localmente e acompanhar clinicamente o pescoço). A estratégia “watch and wait” para o tratamento do pescoço foi adotada em 74,2% dos casos e ECE em 22,6%. Apenas 7 pacientes (22,6%) apresentaram recidiva local e 3 (9,6%) apresentaram metástases cervicais no seguimento. Não foram detectadas associações entre recorrência local e variáveis clínico demográficas. Os pacientes desta coorte seguiram o perfil descrito anteriormente em literatura caracterizado por tumores clinicamente avançados com tamanho T3 e T4, e estadiamento III e IV com N0. Os tumores que apresentaram recidiva local, metástase cervical e os pacientes que foram a óbito estavam todos em estágios avançados (T4 e/ou estadiamento clínico IV). O tratamento eletivo do pescoço pode ser sugerido, como protocolo, para tumores avançados com N0 no momento do diagnóstico.

Palavras-chave: Câncer de boca, dissecação eletiva do pescoço, metástase cervical.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the clinical demographic profile, treatment and prognostic factors of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC), in gum, hard palate and alveolar ridge (GPDR). Data were collected from patients treated at two head and neck surgery services in southern Brazil between 1999 and 2019. Clinical demographic data, habits, site, size, clinical appearance, clinical staging, cervical metastasis, treatment and prognosis were collected. Associations of independent variables with outcomes were assessed by chi-square test and Pearson's binary regression using the IBM SPSS®. Forty-four patients were found, of which thirty-one patients were included in the sample because their records were accessible. Of these, 64.5% were men with a mean age of 68.84 years (± 14.2), smokers (51.6%) and alcoholics (38.7%). Regarding the clinical aspects, most cases were ulcers (51.7%) located in hard palate (51.7%), T4 (41.9%), N0 (90.4%), M0 (100%) and in advanced clinical staging (58.2%). Follow - up time was 42 months (range 2-97). The most performed treatment was surgery associated with radiotherapy (45.2%). For the management of cervical metastases, two strategies were used: END (elective neck dissection) and watch and wait (treat the tumor locally and follow the neck clinically). The watch and wait strategy for neck treatment was adopted in 74.2% of cases and ECE in 22.6%. Only 7 patients (22.6%) had local recurrence and 3 (9.6%) had cervical metastases at follow-up. No associations were detected between local recurrence and clinical demographic variables. Patients in this cohort followed the profile previously described in the literature characterized by clinically advanced tumors with T3 and T4 size, and stage III and IV with N0. The tumors that presented local recurrence, cervical metastasis and the patients who died were all in advanced stages (T4 and / or clinical stage IV). Elective neck treatment may be suggested as a protocol for advanced tumors with N0 at diagnosis.

Key words: Oral cancer, elective neck dissection, cervical metastasis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Relação de séries de casos publicados sobre tumores em GPDRA do período de 2003 a 2019.....	14
--	----

LISTA DE SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
OSCC	Oral Squamous Cell Carcinoma
GPDR	Gengiva, palato duro e rebordo alveolar
HPUGAR	Hard palate, upper gum and alveolar ridge
INCA	Instituto Nacional do Câncer
TMN	Tamanho (T), metástases regionais em linfonodos (N) e metástase à distância (M)
N0	Ausência de metástases cervicais
ECE	Esvaziamento cervical eletivo
END	Elective Neck Dissection
AJCC	American Joint Committee of Cancer

SUMÁRIO

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA	9
1.1 EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	9
1.3 FATORES DE RISCO.....	11
1.4 TRATAMENTO.....	11
1.5 PROGNÓSTICO E SOBREVIVÊNCIA.....	12
1.6 JUSTIFICATIVA.....	13
2 OBJETIVOS GERAIS	19
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 ARTIGO CIENTÍFICO	20
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
5 REFERÊNCIAS	41
6 ANEXOS	45
6.1 FICHA DE LEVANTAMENTO DE DADOS.....	45
6.2 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	47

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS

1.1 Epidemiologia

O câncer é a segunda maior causa de morte antes dos 70 anos no mundo (BRAY et al., 2018). Em 2018, no Globocan, estimou 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes por câncer no mundo. Dentre as mais variadas neoplasias malignas, 2% afetam a cavidade bucal, sendo o carcinoma espinocelular (CEC) o tipo mais comum (BRAY et al., 2018; WARNAKULASURIYA, 2010). No ano de 2018, foram diagnosticados no mundo 354.864 novos casos de câncer de boca e a estimativa é de que ele tenha sido responsável por 177.384 óbitos. O maior número de casos se concentra em países como Índia, Sri-Lanka, Paquistão e Bangladesh, responsáveis por cerca de 25% dos novos casos no mundo e aonde também se tem os maiores índices de mortalidade (BRAY et al., 2018; WARNAKULASURIYA, 2010). No Brasil a cada ano, são estimados cerca de 14.700 novos casos ao ano e cerca de 5.898 óbitos, com maior prevalência em homens do que em mulheres (INCA, 2019). A região sul do Brasil é uma das regiões com maior número de casos (INCA, 2019).

1.2 Características Clínicas

O CEC de boca pode ser precedido por desordens potencialmente malignas como leucoplasia, eritroplasia e queilite actínica. Clinicamente, os casos de CEC se apresentam mais comumente como lesões ulceradas ou nódulos, inicialmente assintomáticos, mas que com a evolução passam a apresentar dor (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; SCULLY; BAGAN, 2009).

O soalho de boca (38,1%), língua (34,5%) e lábio/ mucosa labial (25,7%), são as regiões anatômicas com maior incidência da doença em boca (ALVES et al., 2017; SUNDERMANN et al., 2018). Por outro lado, gengiva, palato duro e rebordo alveolar superior (GPDRA) juntos são considerados como um único sítio anatômico em função da continuidade das estruturas anatômicas e da semelhança das características clínicas/patológicas da doença. Juntos esses três sítios representam cerca de 9% dos carcinomas espinocelulares de boca (ETTINGER; GANRY; FERNANDES, 2019; SCHMIDT JENSEN et al., 2019; SUNDERMANN et al., 2018). Avaliando os três sítios anatômicos

separadamente alguns estudos demonstram um equilíbrio na prevalência entre essas regiões (MORENO-SÁNCHEZ et al., 2016; MOUROUZIS; PRATT; BRENNAN, 2010). Outros estudos relatam uma ocorrência maior em rebordo alveolar (BINAHMED et al., 2008; LIN; BHATTACHARYYA, 2009; MORRIS et al., 2011; SIMENTAL; JOHNSON; MYERS, 2006). Quanto ao gênero, em GPDR parece haver um equilíbrio de ocorrência de casos entre homens e mulheres (CARIATI et al., 2018; JOOSTEN; DE BREE; VAN CANN, 2017). Outros estudos apontam para uma predileção para a ocorrência em mulheres. Morris et al (2011) relatam uma prevalência de 59% em mulheres a 41% em homens e Binahmed et al (2008) relataram uma taxa ainda maior com 67% dos casos sendo em mulheres. A faixa etária atinge na sua maioria indivíduos acima dos quarenta anos de idade (ALVES et al., 2017; BINAHMED et al., 2008; MORRIS et al., 2011; OGURA et al., 2003; SUNDERMANN et al., 2018).

De acordo com a 8ª edição da classificação do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer e a União Internacional Contra o Câncer do ano 2017, os tumores malignos tanto de cavidade bucal como de orofaringe são classificados em quatro estadios clínicos. Esta classificação se baseia no sistema TNM que se refere ao tamanho (T), metástases regionais em linfonodos (N) e metástase a distância (M). Nesta última edição, nos cânceres da cavidade bucal, a profundidade da invasão do tumor (PDI) foi incorporada à categoria T, também os linfonodos regionais são classificados segundo a extensão extranodal presente na clínica e no exame histopatológico. Assim como os demais sítios anatômicos da cavidade bucal, os tumores em GPDR são diagnosticados na sua grande maioria em estágios avançados, muitas vezes com invasão óssea e perineural (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; DENEUVE et al., 2018; JOOSTEN; DE BREE; VAN CANN, 2017; LIN; BHATTACHARYYA, 2009; MORRIS et al., 2011; MOUROUZIS; PRATT; BRENNAN, 2010; OLIVEIRA et al., 2015). Já o envolvimento cervical é pouco frequente, uma característica bastante particular desta localização anatômica e que é o alvo de grande discussão na literatura. As taxas de tumores N0 (sem lesão em linfonodo perceptível a palpação no exame físico inicial) variam de 62,9% à 91,4 no momento do diagnóstico (MORRIS et al., 2011; YANG et al.,

2012). As metástases a distância são ainda mais raras com 0,7% de ocorrência em uma série de casos com 139 pacientes (MORRIS et al., 2011).

1.3 Fatores de risco

Os principais fatores etiológicos são o tabaco e seus derivados, como o cigarro de palha, de cravo, fumo de rolo, tabaco mascado, charutos, cachimbo e recentemente o narguilé; o consumo de bebidas alcoólicas de forma regular; a exposição solar para os cânceres de lábio (ALI et al., 2017; INCA, 2019; PODESTA et al., 2019). Fatores intrínsecos como a desnutrição, condição sistêmica, idade, gênero, fator hereditário e genes oncogênicos são relatados (GALBIATTI et al., 2013; PODESTA et al., 2019).

No que diz respeito aos fatores de risco, Yang et al (2015) avaliaram os hábitos de pacientes que com CEC em GPDR e chegaram a um dado curioso, onde 83,9 % não eram fumantes e 88,7 % não eram etilistas (YANG et al., 2015). Já Morris et al (2011), reportaram uma maior prevalência para tabagistas e etilistas, sendo que: 46,8% nunca utilizaram tabaco e seus derivados; 53,2% eram usuários ativos; 31,1 % não eram etilistas; 20,8% utilizavam o álcool de forma social; e 48,1% eram etilistas crônicos (MORRIS et al., 2011). Além da escassa incidência de CEC nesta localização, mais uma particularidade do sítio é que cerca de 69,7% destes tumores não possuem metástases cervicais (N0) no momento do diagnóstico (PATHAK et al., 2007).

1.4 Tratamento

O tratamento para o CEC de boca depende de sua localização, do estadiamento clínico, das condições gerais de saúde do paciente e da aceitação da proposta terapêutica sugerida. A ressecção cirúrgica do tumor primário com margem de segurança é considerada como padrão ouro de tratamento. A radioterapia é a segunda modalidade de tratamento mais utilizada, entretanto, pode apresentar efeitos adversos importantes na qualidade de vida dos pacientes. Dentre os efeitos imediatos, pode-se destacar a mucosite, trismo e infecções fúngicas oportunistas, como os quadros de candidíase. Dentre os efeitos tardios, destacam-se os quadros de osteoradionecrose, cáries de irradiação e hipossalivação. A quimioterapia, muitas vezes é utilizada concomitantemente à radioterapia para potencializar o efeito da radiação ionizante (NISHII et al., 2019; SCULLY; BAGAN, 2009; SROUSSI et al., 2017).

A complexidade da doença e de seu tratamento requerem que o tratamento do paciente com câncer de boca seja multiprofissional envolvendo vários profissionais de saúde (INCA, 2019; NISHII et al., 2019; SROUSSI et al., 2017).

A cirurgia isolada é realizada em 61,9 % dos casos, a combinação com a radioterapia em 33,8%, cirurgia mais radioterapia e quimioterapia associada em 0,7% e quimioterapia e radioterapia 1,4%. (MORRIS et al., 2011). Apesar de estudos relacionarem o emprego da quimioterapia à uma maior sobrevida, seu uso clínico é reservado em função dos efeitos colaterais, sendo empregado quando seus benefícios superam os efeitos adversos. Pode ser utilizada em terapias adjuvantes a cirurgia e radioterapia, em tumores maiores, neoadjuvante pré-cirurgias de resgate, e em pacientes paliativos (DAUZIER et al., 2019; MORRIS et al., 2011; SCULLY; BAGAN, 2009).

1.5 Prognóstico e sobrevida

A taxa de sobrevida em 5 anos de pacientes com CEC de boca varia entre 50-60%, dependendo de sua localização e estadiamento clínico, sendo que os melhores prognósticos estão diretamente relacionados com os casos diagnosticados em estágios iniciais da doença (ROGERS et al., 2009). Estima-se que 50% dos CEC de boca apresentam metástases em linfonodos regionais da região submandibular e/ou cervical do pescoço, sendo este o fator prognóstico mais importante na avaliação de sobrevida dos pacientes (KOWALSKI, 2012). Nos casos de CEC de GPDR a taxa de controle local estão fortemente atreladas ao prognóstico. Nos pacientes com margens cirúrgicas comprometidas na análise histopatológicas das peças cirúrgicas, apenas 20,5% estão vivos após cinco anos de controle. Entre os pacientes que apresentaram margens negativas, 67,9% dos pacientes encontram-se vivos após cinco anos de controle. (YANG et al., 2012). A associação da radioterapia com a cirurgia também proporciona uma sobrevida maior em relação aos que realizam somente a cirurgia isolada. A radioterapia também parece diminuir as chances de recidiva local (MIZRACHI et al., 2019; PARK et al., 2017). Uma particularidade anatômica dos tumores de GPDR é que a ressecção resulta na maioria dos casos em uma comunicação oronasal e/ou oroantral, necessitando de um tratamento reabilitador protético para viabilizar fonação e a alimentação adequada dos pacientes (BINAHMED et al., 2008).

1.6 JUSTIFICATIVA

Muito se discute sobre o manejo dos CEC de boca, principalmente no que diz respeito ao esvaziamento cervical eletivo (ECE) em tumores que não apresentem linfonodos palpáveis no exame físico (N0) dessa região. Recentemente foi reconhecida a necessidade de se realizar a ECE em estágios T1 e T2 quando a doença está localizada na porção inferior (andar inferior) da face como: mandíbula; bordos da língua; base de língua e soalho bucal. As taxas de metástases tardia, quando não realizado o ECE, são aproximadamente de 20% dos casos (KOWALSKI, 2012; MOUROUZIS; PRATT; BRENNAN, 2010). Outro critério para se realizar o ECE é quando a espessura do tumor ultrapassa os 4 mm, independentemente do sítio anatômico (ETTINGER; GANRY; FERNANDES, 2019). Nestes casos o ECE realizado em níveis I (submandibular), II (jugular superior) e III (jugular médio) leva a uma taxa de sobrevida de 69,5% quando comparado ao pacientes que não realizaram o ECE (45,9%), após três anos de acompanhamento (D'CRUZ et al., 2015). Outros estudos mostram que os casos que apresentam maior possibilidade de apresentarem metástases cervicais tardias estão diretamente relacionadas com fatores relacionados com o tamanho da lesão, localização anatômica, profundidade de invasão tumoral, invasão de tecido perineural e perivascular (CARIATI et al., 2018; LIN; BHATTACHARYYA, 2009; MOUROUZIS; PRATT; BRENNAN, 2010; OGURA et al., 2003).

Devido à baixa incidência de CEC em GPDRA, poucos estudos e pequenas séries de casos foram relatadas, o que levou a não padronização de um tratamento, principalmente no que diz respeito ao tratamento cirúrgico do pescoço (BELTRAMINI et al., 2012; CARIATI et al., 2019). O quadro 1 ilustra os estudos relacionados com GPDRA publicados nos últimos 15 anos. Observa-se duas series com número superior a 100 casos, e apenas uma série com 725 pacientes em acompanhamento de vinte anos e dezesseis anos (LIN; BHATTACHARYYA, 2009; MIZRACHI et al., 2019; MORRIS et al., 2011).

Quadro 1: Relação de séries de casos publicados sobre tumores em GPDR no período de 15 anos (2003 a 2019).

Autor	Ano	Nº de casos	País	Tempo de acompanhamento (meses)	Hábitos	Principal desfecho
Ogura et al	2003	21	Japão	24 *	Não informado	Quanto maior a infiltração óssea maior a chance de comprometimento cervical.
Simental et al	2006	26	EUA	65,4*	Não informado	Dissecção eletiva em N0 para todos os tumores nessa região
Binahmed et al	2008	37	Canadá	Não informado	50% dos pacientes usuários de álcool e tabaco	Tratamento de escolha é o cirúrgico com ou sem radioterapia.
Montes et al	2008	14	EUA	16,58*	Não informado	Dissecção eletiva em N0 para todos os tumores nessa região.
Mourouziz et al	2009	17	Inglaterra	Não informado	Não informado	Dissecção eletiva deve ser fortemente considerada.
Lin et al	2009	725	EUA	Não informado	Não informado	Sobrevida associada ao T e a metástases cervicais.
Morris et al	2011	139	EUA	57,6 **	53,2 % tabagistas. 48,1 % etilistas.	Dissecção eletiva em N0 a partir de T2 e T4.
Beltrami et al	2011	65	Itália	43,3*	Não informado	Dissecção eletiva em N0 a partir de T3 e T4
Yang et al	2015	62	China	37*	83,9% não eram tabagistas. 88,7 Não eram etilistas.	Dissecção eletiva ipsilateral é recomendada em tumores T2 a T4.
Joosten et al	2017	77	Holanda	Não informado	Não informado	Dissecção eletiva supraomohioideo bilateral em N0 a partir de T2 com invasão perineural
Moreno-Sáches et al	2016	20	Espanha	53,25*	Não informado	Dissecção eletiva em N0 em tumores T3 e T4.
Deneuve et al	2017	72	França	48*	Não informado	Dissecção eletiva para todos os tumores, mesmo em estágios iniciais. A incidência de metástases não é significativa para recomendar o esvaziamento. Controle local é mais efetivo.
Park et al	2017	35	Coreia do Sul	74,8*	Não informado	Dissecção eletiva supraomohioideo ipsilateral em N0 a partir de T2.
Cariati et al	2018	29	Espanha	100*	Não informado	Tabagistas e tumores de palato duro associadas a maior chance de metástase cervical.
Mizrachi et al	2019	131	EUA	58,5**	Não informado	

* medida reportada em média

** medida reportada em mediana

Atualmente, existem duas estratégias para o manejo do pescoço de pacientes com CEC em GPDR com N0 no momento do diagnóstico. Uma das estratégias é denominada de “aguardar e observar” do inglês “*watch and wait*” e a outra é denominada de esvaziamento cervical eletivo (ECE) do inglês “*elective neck dissection*” (END), (CARIATI et al., 2019; PARK et al., 2017). A estratégia de “aguardar e observar” aplicada no N0 consiste em realizar o tratamento preconizado para o caso sem a intervenção cirúrgica nos linfonodos cervicais mantendo apenas o controle clínico (CARIATI et al., 2019). Na estratégia do esvaziamento cervical eletivo (ECE) realiza-se a intervenção nos linfonodos cervicais mesmo em pacientes N0. Os autores que defendem o ECE argumentam que os CECs dessa região tem um comportamento semelhante quando comparado a outros sítios da cavidade bucal, ou até mesmo mais agressivos, além disso, estudos recentes mostram uma sobrevida maior em pacientes que foram submetidos ao ECE, comparados aos que não realizaram (CARIATI et al., 2019; MIZRACHI et al., 2019; MORRIS et al., 2011). Os que defendem a estratégia “aguardar e observar”, argumentam que as taxas de recidiva não são tão altas para justificar um ECE, haja visto a grande comorbidade que esta cirurgia traz ao paciente (PARK et al., 2017; MORENO-SÁNCHEZ et al., 2017).

É importante salientar que o ECE do lado ipsilateral em N0 para tumores de andar inferior (língua, rebordo e soalho) já é realizado, pois estes possuem altos índices de recidivas cervicais (D’CRUZ et al., 2015; MIZRACHI et al., 2019). Como regra os cirurgiões tem adotado o ECE em sítios onde as chances de recidiva são maiores que 20% (SANABRIA, 2007). A relação do ECE em tumores de andar inferior já é conhecidamente associada a uma maior sobrevida (D’CRUZ et al., 2015).

Dentre os poucos estudos observados na literatura sobre manejo dos pacientes com CEC em GPDR tem sido mostrada relação do tamanho do tumor e a recidiva cervical. A maioria dos casos são diagnosticado como cN0 mas são em T3 e T4 (LIN; BHATTACHARYYA, 2009; MORENO-SÁNCHEZ et al., 2017). Autores sugerem que o ECE seja realizado em lesões a partir de T2. Outro fator relacionado a metástase cervical tardia é a espessura do tumor e a invasão, o

mesmo autor sugere que além das lesões a partir de T2, mas que apresentarem infiltração perivascular e/ou perineural o ECE também deve ser realizado (JOOSTEN; BREE; CANN, 2017). Cariati et al (2019) apontam para uma forte relação do tamanho e da espessura com o envolvimento cervical e a sobrevida. A partir de uma série de casos mostrou que nenhum dos pacientes que apresentaram recidiva cervical tinha tumores com espessura menor que 0,4 cm e lesões com espessura maior que 0,4 cm obtiveram um pior prognóstico. Neste mesmo estudo, o envolvimento cervical que foi relacionado ao tamanho e a espessura foi um importante fator prognóstico, onde 89,5% dos pacientes N0 obtiveram uma maior sobrevida em 5 anos. Já naqueles que tiveram recidiva ou N1 a sobrevida foi de 20% (CARIATI et al., 2018). Lin et al (2009) também afirma que o tamanho está fortemente atrelado a sobrevida, sendo a sobrevida menor em pacientes com tumores T4 (LIN; BHATTACHARYYA, 2009). A infiltração óssea pela doença também é apontada como um fator clínico que está relacionada as recidivas cervicais (OGURA et al., 2003).

Mourouzis et al (2009) e Lin et al (2009) reforçam o envolvimento cervical como um importante fator prognóstico. Os mesmos autores associam as recidivas cervicais aos tumores maiores e o primeiro ainda relata o uso de radioterapia adjuvante nos casos que apresentaram invasão perineural (LIN; BHATTACHARYYA, 2009; MOUROUZIS; PRATT; BRENNAN, 2010). O tempo médio de diagnóstico das recidivas cervicais em N0 foram em média 18 meses após o tratamento inicial, tempo muito semelhante ao relatado por Beltrami et al (2012). Por outro lado, Morris et al (2011) apresentam um tempo menor, 6,2 meses após o diagnóstico inicial (BELTRAMINI et al., 2012; MORRIS et al., 2011; MOUROUZIS; PRATT; BRENNAN, 2010). Para pacientes que apresentaram recidiva cervical, a cirurgia de resgate é o tratamento mais utilizado (75%) e seu sucesso é de 46%, podendo ser utilizada radioterapia isolada ou associada a quimioterapia (MORRIS et al., 2011; (MIZRACHI et al., 2019).

Um estudo publicado em 2008 que revelou uma taxa de 42,9% de recidiva em linfonodos em pacientes tratados com CEC de GPDR, em uma série de 15 casos (MONTES; SCHMIDT, 2008). Em uma das maiores séries de casos publicada, Morris et al (2011), avaliaram 139 pacientes com 28,4 % dos casos apresentando recidiva. O autor reporta altas taxas de metástases cervicais em

pacientes com tumores a partir de T2. O mesmo autor relata que os pacientes que tiveram metástases cervicais obtiveram um pior prognóstico em relação aos que não tiveram, a sobrevida em cinco anos dos pacientes sem metástases cervicais eles apresentam uma taxa de 80,9% de sobrevida, contrapostas a uma sobrevida de 41,2 % dos que apresentaram linfonodos comprometidos pela doença. Outro ponto levantado por este estudo é a baixa taxa de sucesso das terapias de resgate utilizadas. Vinte e quatro pacientes foram submetidos ao tratamento de resgate com uma taxa de sobrevida de 46%. Contudo, 5 destes tratados com quimioterapia e radioterapia tiveram sucesso em seu tratamento (MORRIS et al., 2011). Joosten et al. (2018) encontraram 14,3% de recidiva. No entanto ressaltam que todas as metástases cervicais surgiram concomitantemente a uma recidiva local ou ao surgimento de um segundo tumor primário, isto reforça a tese de Park et al (2017) que diz que o controle local é mais importante que o manejo do pescoço (JOOSTEN; BREE; CANN, 2017; PARK et al., 2017). Ainda abordando a sobrevida, em um estudo publicado recentemente por Mizrachi et al (2019), onde 1302 casos de CECs de cavidade bucal com linfonodos negativos (N0) foram avaliados, 131 (10%) destes eram em palato duro e gengiva, neste sítio específico os índices de metástase cervical foram associados a pacientes tabagistas e à um sítio específico, o palato duro (MIZRACHI et al., 2019).

Os autores que defendem a estratégia “watch and wait”, argumentam que as pequenas séries de casos impedem que se encontre dados mais robustos quanto a recidiva e a sobrevida que justifique o ECE. Ressaltam a importância da instrução do paciente para o funcionamento desta estratégia, ele deve retornar ao serviço quando houver úlceras que não cicatrizam em 15 dias, aumento de volume local e na região do pescoço e sangramentos. (PARK et al., 2017). Alguns dados são importantes para considerarmos esta abordagem. Se estima que “aguardar e observar” pode evitar um procedimento cirúrgico adicional em 70% dos casos em pacientes N0 na análise histopatológica, um fato que deve ser fortemente considerado levando em consideração as comorbidades que em ECE pode causar (D’CRUZ et al., 2015). As metástases cervicais podem ser monitoradas facilmente por ultrassonografia, um exame fácil de se realizar, de baixo custo e com alta sensibilidade (D’CRUZ et al., 2015;

SANABRIA, 2007). Autores como Cariati et al (2019) e Joosten et al (2017) defendem que esta estratégia seja adotada somente em tumores em T1, com exceção de casos onde forem constatadas invasão perineural ou perivascular. Nestes o ECE deve ser realizado (CARIATI et al., 2019; JOOSTEN; BREE; CANN, 2017).

Park et al (2017) ressaltam que o controle local pode ser um fator prognóstico mais importante do que o ECE. Em seu estudo, os pacientes que apresentaram recidiva local do tumor tiveram um pior prognóstico. Ele ainda aponta que o tamanho do tumor não teve relação com a ocorrência de metástases cervicais, mas sim com a invasão óssea e o grau de diferenciação histológica. Embora sem diferença estatística significativa ($p=0,24$), o percentual de pacientes que não realizaram o ECE obtiveram uma taxa de sobrevida em cinco anos de 74,0%, já os que realizaram ECE de 51,9% (PARK et al., 2018). No último ano, a AJCC (American Joint Committee of Cancer) recomenda que o ECE seja realizado para tumores a partir de T2. Todavia a mesma é bastante clara ao afirmar que ainda não existe um consenso a respeito disso (ETTINGER; GANRY; FERNANDES, 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil clínico-demográfico e fatores prognósticos de carcinoma espinocelular de gengiva, palato duro e rebordo alveolar superior (GPDRA).

2.2 Objetivos Específicos

Identificar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular nestas regiões anatômicas específicas, investigando o perfil do paciente (gênero e hábitos) e seu estadiamento clínico.

Identificar qual foi o tratamento realizado nestes pacientes.

Correlacionar os dados clínico-demográficos com o prognóstico.

Comparar os resultados deste estudo com a literatura já produzida sobre o assunto.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Artigo científico a ser submetido para publicação na Brazilian Oral Research

RETROSPECTIVE STUDY OF CLINICODEMOGRAPHICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC FACTORS OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN HARD PALATE, GINGIVA AND UPPER ALVEOLAR RIDGE OF TWO CERVICES OF HEAD AND NECK SURGERY OF SOUTH BRAZILIAN

Original Research

Research field: Oral Medicine- Oral Cancer

Luan Nathiel Santana Kovalski^(a), Virgilio Gonzalez Zanella^(a,b), Luisa Comerlato Jardim^(a), Fabio M Girardi^(c), Ricardo Gallicchio Kroef^(b), Marinez Bizarro Barra^(d), Vinicius Coelho Carrard ^(a,e), Manoela Domingues Martins^(a,e), Marco Antonio Trevizani Martins^(a,e)

^(a) Oral Pathology and Oral Medicine Departament, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^(b) Head and Neck Surgery Department, Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brazil.

^(c) Ana Nery Hospital, Head and Neck Surgery Department, Santa Cruz do Sul, RS, Brazil.

^(d) Pathology Department, Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS, Brazil.

^(e) Department of Oral Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding Author:

Marco Antonio Trevizani Martins
Federal University of Rio Grande do Sul, School of Dentistry.
Rua Ramiro Barcelos, 2492, sala 503, CEP: 90035-003
Santana, Porto Alegre RS, Brazil
Phone: 55-51-33085011
kekomartins@yahoo.com.br

ABSTRACT

The main objective of this study was to evaluate the sociodemographic profile, treatment and prognostic factors of patients with oral squamous cell carcinomas (OSCC) of the hard palate, gingiva and upper alveolar ridge (HPUGAR). Data were collected from patients treated in two head and neck surgery departments services in southern Brazil between 1999 and 2019. Clinicodemographic data, habits, site, size, clinical aspect, clinical staging, cervical metastasis, treatment and survival were collected. Associations of independent variables with outcomes were assessed using Pearson chi-squared and binary regression. Thirty-one patients were included in the sample. Of these, 64.5% were men with 68.84 years-old mean age (± 14.2), smokers (51.6%), and alcoholics (38.7%). Regarding clinical aspects, most cases were ulcers (51.7%) situated in hard palate (51.7%), T4 (41.9%), N0 (90.4%), M0 (100%) in advanced clinical staging (58.2%). Most performed treatment was surgery associated with radiotherapy (45.2%). The “watch and wait strategy” for the clinically negative node was adopted in 74.2% of the cases. Only 7 patients (22.6%) presented local recurrence and 3 patients (9.6%) had cervical metastases in the follow up. No association was detected among local recurrence and clinicodemographic variables. In conclusion, our cohort patients followed the profile previously described characterized by clinically advanced tumors (T3/T4, stage III/IV) with N0. The tumors that presented local recurrence, cervical metastasis and death were all advanced (T4, stage IV). Elective treatment of the neck could be suggested for advanced tumors.

Key words: Oral cancer, elective neck dissection, cervical metastasis

INTRODUCTION

Oral cancer represents 2% of all cancers and in 2018, 354,864 new cases were diagnosed worldwide ¹. In Brazil, about 15,000 new cases are expected per year ². Among the malignancies that can affect the oral cavity, oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most prevalent ¹. There is a higher incidence of OSCC in Southeast Asia, more precisely in India. This may be explained by high consumption of tobacco and its derivatives, together with the high alcohol consumption, two of the main causes of oral cancer ^{1,3}. In addition, sun exposure is considered the main cause for lower lip cancer and poor diet and HPV for oropharyngeal tumors ⁴. There is a predilection for male and for considered people at fourth/fifth decade of life ^{1,3}.

The occurrence OSCC in hard palate, upper gingiva and alveolar ridge (HPUGAR) is uncommon, accounting for about 9% of cases ⁵. Due to its low occurrence, few and small series of cases have been reported, which resulted in a scarce literature regarding the clinic-demographic characteristics and the treatment protocol ⁶⁻⁹. In general, treatment of OSCCs in HPUGAR depends on tumor size, anatomical location, disease stage, tumor thickness, patient age, degree of differentiation, nodal metastasis and extracapsular spread ¹⁰⁻¹². Surgery is considered the best treatment option including or not cervical lymph node removal. Adjuvant radiotherapy with or without chemotherapy are also reported. ^{11,13,14} The major doubt in the management of these tumors is regarding the necessity of the cervical dissection of these patients. About 69,7% of tumors in this location are N0 at the diagnosis and traditionally cervical dissection is not indicate or performed ^{15,16}. However, recent studies showed that there is a probability ranging from 21% to 42.9% of these cases haven hidden metastases, with about 64 % of metastases occurring in the first year after treatment ^{9,15-17}. In view of these data, today there are two options of treatment, one adopts the “watch and wait” strategy, and other elective neck dissection ^{15,18,19}.

The “watch and wait” strategy in the N0 neck consists consist of performing local surgical treatment, controlling the tumor locally and maintaining rigorous clinical control, observing the primary site and neck ^{6,15}. Advocates of this strategy

claim that elective neck dissection is a treatment that brings post-surgical comorbidities to the patient and is usually followed by radiotherapy, and also recurrence rates are very varied and built in studies with few cases. Park et al reports cervical recurrence rate in 17.1% of cases in gum tumors ⁶.

Advocates of elective neck dissection claim that cervical metastasis rates after “watch and wait” strategy are high, ranging from 21% to 42.9% ^{8,20}. According to the literature neck dissection should be performed in tumors with cervical metastasis rates greater than 20% ^{8,21}. Also, in OSCC of HPUGAR a greater number of cervical metastases have been described in T2 and T3 tumors and in cases with perineural and perivascular invasion ^{8,22}. Recent studies have shown a higher survival rate in patients who underwent elective dissection compared with patients who did not elective dissection ^{19,23}. Based on these controversial aspects described in the literature, the aim of the present study was to analyze the clinicodemographic characteristics and prognostic factors of OSCC of HPUGAR in a southern Brazil population.

METODOLOGY

This cross – sectional observational study was approved by the Ethics Committee on Human researched of Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (**CAAE**: 76804117.7.0000.5335).

Study Population

A total of 44 cases of patients with clinical and histopathological diagnoses of primary OSCC (International Classification of Disease for Oncology code 8070/3) located in HPUGAR attend between January 1999 and January 2019 in the head and neck department of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre and between 2011 and 2019 in the head and neck service of Ana Nery Hospital. Of these, 31 were included in the sample because their medical records were available and complete. Manually the information about the patient profile (age, gender, occupation, skin color and housing), medical history, habits (smoking, alcoholism) tumor information (date of diagnosis, clinical presentation, pain, size, regional metastasis, distant metastasis), staging (TMN), primary tumor treatment,

neck dissection, recurrence (yes or not), treatment of relapse and clinical outcome were collected with the help of a standardized data collection form.

Inclusion criteria

All patients treated at head and neck department of the Irmandade Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre and Ana Nery Hospital diagnosed with OSCC in GHPUAR, with information available in the medical records that fill the data request in the form.

Exclusion criteria

Patients diagnosed with OSCC in other oral cavity sites than those of interest for the study. Patients with lesion onset in another site, but disease progression made it reach the evaluated site. Clinical information about staging, habits, treatment and prognosis not available in medical records.

Statistical analysis

The existence of associations between independent variables and outcomes was assessed using the Binary regression and Pearson chi – squared, with a 5% significance level. SPSS software (version 15.0 for windows; SPSS Inc., Chicago, USA) was used for all statistical analyses.

RESULTS

Overall characteristics

Thirty-one eligible patients were identified. Overall patient, disease and treatment characteristics are listed in Table 1. The male: female ratio was 2:1, and the mean age at the time of diagnosis was 68.84 ± 14.23 (range, 45–95) years. Regarding possible etiologic factors, tobacco use was referred in 51.6% of patients and alcohol consumption was reported in 38.7%. In general, the patients included presented ulcerative lesion with large size (T3 and T4), without local (N0) or distant metastasis, classified as stage III or IV. The average of follow up period median was 42 months (range 2 - 97).

Regarding treatment, “watch and wait” strategy represented by surgery for the primary associated or not with radiotherapy/chemotherapy without END was

the most treatment protocol used (Table 1). Only 7 (22.6%) patients were submitted to END at resection of the primary tumor.

Table 2 shows associations between patient sex and tobacco and alcohol consumption. The prevalence of tobacco use was significantly higher in males ($p=0.01$). There was no significant difference between genders assessing alcohol consumption.

The analysis of association of local tumor recurrence and sociodemographic and clinical variables are demonstrated in Table 3. Of 31 patients, 7 (22.6%) had local recurrence and 3 (9.7%) presented cervical metastasis in the follow up period. The average time of recurrence was 17 months. All patients with cervical metastasis presented local recurrence. None of variables analyzed demonstrated association with tumor recurrence and late cervical metastasis.

The association of death and sociodemographic factors and clinical variables were evaluated. The results are described in table 4. Only 4 patients (12.9%) died of disease progression and 2 (6.4%) died of other causes. No association was observed among death and all the variables analyzed. However, all patients that died by the diseases presented ulcerative lesions in T4 and staging IV with cervical metastasis.

DISCUSSION

OSCC of the HPUGAR are rare compared with other oral sites. Together, the three sites represent 9% of oral cavity carcinomas, the most common sites such as the floor of the mouth, the edge of the tongue and lip/lip mucosa, with 38.1%, 34.1% and 25.7% respectively ²⁴. In the two centers where these data were collected, in the last twenty years, 817 cases of oral squamous cell carcinomas were treated, of which 44 were located in HPUGAR. HPUGAR are considered as a single anatomical site (infrastructure of the maxilla) due to the continuity of the anatomical structures and the similarity of the clinical pathological behavior ¹². Therapeutic guidelines addressing neck management for tumors in these anatomical sites have rarely been described. Therefore the management decision of the clinically negative neck cases can be difficult ¹². Few studies were identified in the literature in last 15 years involving HPUGAR and

prognostic factors^{6,7,28–32,8,9,18,19,23,25–27}. Most of them were retrospective studies with small series of cases and limited prognostic evaluation. Based on these scarce reports the question of whether or not to treat the neck and the risk for occult regional disease still needs more investigation. In the present study we evaluated the clinicodemographic characteristics and prognostic factors of OSCC of HPUGAR in a southern Brazil population. Our results identified 31 patients with HPUGAR during a 20-years evaluation period. In general, these lesions affected predominantly men, in 6th decade of life and were associated with tobacco consumption. Clinically, the OSCC in these areas were advanced ulcerative lesions without local or distant metastasis at the diagnose. The “watch and wait” strategy was the most commonly used approach in the neck management. During the follow-up, 3 patients developed cervical metastasis and died. No association of clinicodemographic and clinical variables with local recurrence and prognosis were identified.

Regarding clinicodemographic characteristics of HPUGAR in our sample, 64.5% of the patients were men (2:1) in their sixth decade of life (68.84 ± 14.2). These results are in agreement with other data reported worldwide.^{6,9,18,27–32}. However, some studies described a balance between genders^{28,31}. Four studies, Binahmed *et al*⁷, Beltrami *et al*⁸, Morris *et al*²³ and Ogura *et al*²⁵ reported that HPUGAR occurred preferably in women representing 67.5 %, 52,3%, 52.4 % and 59.0% respectively.

Alcohol and tobacco use are the two main etiologic factors related to OSCC development^{33–35}. In our data, there was a significant difference in tobacco and alcohol consumption when compared to the genders, the consumption was higher in males. Like other sites, in HPUGAR alcohol and tobacco can be pointed as one the main causes^{7,23}. Interestingly, Yang *et al* evaluated 62 patients of which 83.9% had never used tobacco and 88.7% were not alcoholics¹⁸.

In general, OSCC of HPUGAR are diagnosed in advanced stage^{28,30,32}. In the present study 54.8% of patients were diagnosed in T3/T4 and 58.2% in stages III/IV. In the literature, the highest percentage of patients in advanced stage described was 70.5% reported by Mourouziz *et al*²⁷, whereas the lowest percentage was 21.4% described by Beltramini *et al*⁸. On the other hand, 90.4%

of our patients were N0 at diagnosis. The high trend of N0 in HPUGAR patients was already described in other studies ^{18,23,31}. Morris *et al* reported a percentage of 91.4% of N0 in their case series. While, Yang *et al* and Cariati *et al* reported the lowest percentages of N0 among HPUGAR patients being 62.9% and 65.5 % respectively ^{18,23,31}. In addition, rare occurrence of distant metastases at the diagnosis is described in literature corroborating our results. It means that the classification in advanced stage of HPUGAR patients was associated to tumor size and not with neck or distant metastasis.

In the follow-up period, low local tumor recurrence, cervical metastasis and death related to the tumor were detected in our sample. Local recurrence was observed in 7 patients (20.5%). It occurred mainly in men (71.4%), smokers (60%) and interestingly in tumors with clinical stage II (42.9%), III (28.6%) and IV (28.6%). Besides that, cervical metastasis was detected in 3 (9.7%) cases and we observed that all of them presented local recurrence. The data of cervical metastasis in other studies range from minimum of 21% in Beltrami *et al* until maximum of 42.9% in Montes *et al* ^{7,18,23,25,29-31}. Unfortunately, from 15 studies of HPUGAR only 2 reported information about local recurrence but our findings are in agreement with Joosten *et al*. which reported that from 77 N0 patients evaluated 11 (14.3%) showed local recurrence and cervical metastasis. No association was detected among local recurrence and clinicodemographic variables however, it could be related to the fact that we have a limited sample size and few cases with local recurrence and cervical metastasis.

In the present study only 4 patients died of disease progression during the follow up period and no association was observed among death and all the variables analyzed. Of the patients who died, most were men (75%), smokers (75%), and alcohol users (75%). Most of deaths were in patients with hard palate tumors (75%), N0 (75%) and in clinical stage IV (100%). The “watch and wait” strategy was adopted in 3 of the cases (75%), 2 (50%) were treated with surgery alone, 1 (25%) with surgery plus radiotherapy and 1 (25%) chemotherapy and radiotherapy.

Regarding treatment of OSCC of HPUGAR, during the last 20 years. The present head and neck surgery groups have opted more by the “watch and wait” strategy represented by surgery associated or not to radiotherapy/chemotherapy

without neck dissection in the clinically negative neck (74.2%). This strategy remains the most addressed in the literature (6,19,23,27-30). Our results demonstrated that the protocol used in our cohort was satisfactory based in low local recurrence, cervical metastasis and death. However, contemporaneously the role of END in clinically negative node in HPUGAR has become suggested. The main studies that advocate in favor of this protocol were Morris et al., Joosten et al and Mizrachi et al. that had expressive number of patients (n=139, n=77 and n=131, respectively), were well-designed and provide systematic outcomes analysis. Overall, they observed high incidence of regional failure (30%) in patients cN0 associated to T2 -T4 primary tumors. Based on that, they suggested that END should be performed in patients with locally advanced OSCC of HPUGAR.

The limitations of this study are small sample which is inherent to rare diseases, we did not evaluate the pathological aspects such as margin, deep of tumor invasion, neural and vessel invasion and histopathological tumor grading which could add important information. Other limitations are the number of cases included that did not permitted correlation of cervical metastasis and death with other clinical information.

A prospective randomized study would be valuable to further evaluate the benefit of neck management in the treatment of these lesions.

CONCLUSION

Our findings are in accordance to the profile previously described for HPUGAR. At the diagnosis, these tumors are at advanced (T3/T4, stage III/IV) with N0. The tumors that presented local recurrence, cervical metastasis and death were advanced (T4, stage IV). Elective treatment of the neck should be considered for advanced tumors.

REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424.
2. INCA. Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estatística de Câncer. [cited 2019 Jul 27]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
3. Rai HC., Ahmed J. Clinicopathological Correlation Study of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Local Indian Population. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016 Apr;17(3):1251–4.
4. Petersen KU., Volk J., Kaerlev L., Hansen HL., Hansen J. Cancer incidence among merchant seafarers : an extended follow-up of a Danish cohort. *Occup Env Med.* 2018;0:1–4.
5. Sundermann B V., Uhlmann L., Hoffmann J., Freier K., Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2018 Feb;46(2):177–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.10.019>.
6. Park J., Nam W., Kim HJ., Cha I. Is elective neck dissection needed in squamous cell carcinoma of maxilla ? *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017;43:166–70.
7. Binahmed A., Nason RW., Hussain A., Abdoh AA., Sándor GKB. Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population-based study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2008;105(6):750–4. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.09.001>.
8. Beltramini GA., Massarelli O., Demarchi M., Copelli C., Cassoni A., Valentini V., et al. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. *Oral Oncol.* 2012 Feb;48(2):97–101.
9. Montes DM., Schmidt BL. Oral Maxillary Squamous Cell Carcinoma: Management of the Clinically Negative Neck. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008

- Apr;66(4):762–6.
10. Rayssa K., Ribeiro B., Lira C., Sandra J., Marinho A., Henrique S., et al. Epidemiological profile of young patients with squamous cell carcinoma in northeast Brazil. *J Invest Clin Dent*. 2019;(December 2018):0–5.
 11. Scully C., Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*. 2009;45(4–5):301–8.
 12. Ettinger KS., Ganry L., Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb;31(1):13–29.
 13. Dautzier E., Lacas B., Blanchard P., Le QT., Simon C., Wolf G., et al. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2019;95(May):106–14. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.06.001>.
 14. Alonso JE., Han AY., Kuan EC., Strohl M., Clair JMS., St. John MA., et al. The survival impact of surgical therapy in squamous cell carcinoma of the hard palate. *Laryngoscope*. 2018;128(9):2050–5. <https://doi.org/10.1002/lary.27080>.
 15. Cariati P., Cabello-Serrano A., Monsalve-Iglesias F., Fernandez-Solis J., Martinez-Lara I. Is a “watch and wait strategy” safe to manage clinically N0 squamous cell carcinoma of the upper jaw? *Curr Probl Cancer*. 2019 Aug;43(4):336–43.
 16. Brown JS., Bekiroglu F., Shaw RJ., Woolgar JA., Rogers SN. Management of the neck and regional recurrence in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate compared with other sites in the oral cavity. *Head Neck*. 2012;35(2):265–9. <https://doi.org/10.1002/hed.22957>.
 17. Pathak KA., Mathur N., Talole S., Deshpande MS., Chaturvedi P., Pai PS., et al. Squamous cell carcinoma of the superior gingival-buccal complex. *Oral Oncol*. 2007;43(8):774–9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.09.009>.
 18. Yang X., Song X., Chu W., Li L., Ma L., Wu Y. Clinicopathological Characteristics and Outcome Predictors in Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva and Hard Palate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1429–36. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.12.034>.

19. Mizrachi A., Migliacci JC., Montero PH., McBride S., Shah JP., Patel SG., et al. Neck recurrence in clinically node-negative oral cancer: – 27- year experience at a single institution. *Oral Oncol.* 2019;78:94–101.
20. Montes DM., Schmidt BL. Oral Maxillary Squamous Cell Carcinoma: Management of the Clinically Negative Neck. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):762–6. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.017>.
21. Kwon IJ., Kim SM. Importance of elective neck dissection in cN0 maxillary squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;44(1):34.
22. Joosten MHMA., Bree R De., Cann EM Van. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol.* 2017;66:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.027>.
23. Morris LGT., Patel SG., Shah JP., Ganly I. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. *Head Neck.* 2011 Jun;33(6):824–30.
24. Sundermann B V., Uhlmann L., Hoffmann J., Freier K., Thiele OC. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2018 Feb;46(2):177–82.
25. Ogura I., Kurabayashi T., Sasaki T., Amagasa T., Okada N., Kaneda T. Maxillary bone invasion by gingival carcinoma as an indicator of cervical metastasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;32(5):291–4. <https://doi.org/10.1259/dmfr/25125369>.
26. Simental AA., Johnson JT., Myers EN. Cervical Metastasis From Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Alveolus and Hard Palate. 2006;(September):1682–4. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000233607.41540.28>.
27. Mourouzis C., Pratt C., Brennan PA. Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva , alveolus , and hard palate : is there a need for elective neck dissection ? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48(5):345–8.
28. Joosten MHMA., de Bree R., Van Cann EM. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. *Oral Oncol.* 2017;66:87–92.

- <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.027>.
29. Moreno-sánchez M., González-garcía R., González-ballester D., Ruiz-laza L., Moreno-garcía C., Monje F. Cirugía Oral y Maxilofacial Original article What is the role of elective neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of the upper jaw ? Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac. 2016;39(1):22–7. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.02.003>.
 30. Deneuve S., Bodard AG., Delquignies E., Janot F., Zrounba P., Julieron M. Can Early Dissection of Cervical Lymph Nodes Improve Prognosis in Squamous Cell Carcinomas of the Hard Palate. Orl. 2018;79(6):314–22. <https://doi.org/10.1159/000480351>.
 31. Cariati P., Cabello-Serrano A., Monsalve-Iglesias F., Fernandez-Solis J., Martinez-Lara I. Is a “watch and wait strategy” safe to manage clinically N0 squamous cell carcinoma of the upper jaw? Curr Probl Cancer. 2018;1–8. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.10.004>.
 32. Lin HW., Bhattacharyya N. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. Laryngoscope. 2009 Feb;119(2):312–5.
 33. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. Head Neck. 2007 Aug;29(8):779–92.
 34. Alves AM., Correa MB., Duarte K., Maria L., Araújo A De., Carolina A., et al. Demographic and Clinical Profile of Oral Squamous Cell Carcinoma from a Service-Based Population. 2017;28:301–6.
 35. OLIVEIRA MLC., WAGNER VP., SANT’ANA FILHO M., CARRARD VC., HUGO FN., MARTINS MD. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. Braz Oral Res. 2015 Jun;29(1):1–8.

Tables List:

Table 1. Overall clinicodemographic profile of patients diagnosed with of squamous cell carcinomas in the hard palate, superior gingiva and alveolar ridge (n=31).

Table 2: Association between gender and use of tobacco and alcohol.

Table 3. Association of local tumor recurrence and sociodemographic and clinical variables.

Table 4. Association of death and sociodemographic and clinical variables.

Table 1. Overall clinicodemographic profile of patients diagnosed with of squamous cell carcinomas in the hard palate, superior gingiva and alveolar ridge (n=31).

n=31 (100%)	
Gender, n (%)	
Male	20 (64.5%)
Female	11 (34.5%)
Age, in years	
Mean \pm SD	68.84 \pm 14.2
Range	45 - 95
Residency, n (%)	
Urban	18 (58.0%)
Rural	3 (9.7%)
Not informed	10 (32.3%)
Smoke status, n (%)	
Yes/former user	16 (51.6%)
No	8 (25.8%)
Not informed	7 (22.6%)
Alcohol status, n (%)	
Yes/former user	12 (38.7%)
No	12 (38.7%)
Not informed	7 (22.6%)
Site, n (%)	
Hard palate	16 (51.6%)
Upper alveolar ridge	8 (25.8%)
Gingiva	7 (22.6%)
Clinical aspect, n (%)	
Ulcer	16 (51.7%)
Nodule	3 (9.7%)
Patch	2 (6.4%)
Not informed	10 (32.2%)
Pain, n (%)	
Yes	12 (38.7%)
No	3 (9.7%)
Not informed	16 (51.6%)
Tumor size, n (%)	
T1	5 (16.2%)
T2	8 (25.8%)
T3	4 (12.9%)
T4	13 (41.9%)
Not informed	1 (3.2%)
Nodal metastasis, n (%)	
N0	28 (90.4%)
N1	1 (3.2%)
N2	1 (3.2%)
Not informed	1 (3.2%)
Distant metastasis, n (%)	
Yes	0 (0.0%)
No	29 (93.6%)
Not informed	2 (6.4%)
Clinical Stage (TNM), n (%)	
Stage 0, I and II	12 (38.7%)
Stage III/IV	18 (58.2%)
Not informed	1 (3.1%)
Treatment, n (%)	
Surgery	10 (32.2%)
Surgery + RT	14 (45.2%)
Surgery + RT + CH	4 (12.9%)
RT + CH	2 (6.5%)

Not informed	1 (3.2%)
Elective Neck dissection, n (%)	
Yes	7 (22.6%)
Watch and Wait	23 (74.2%)
Not informed	1 (3.2%)
Cervical Metastasis, n (%)	
No	22 (17.0%)
Yes	3 (9.6%)
Not Informed	6 (19.4%)

RT (Radiotherapy), CH (Chemotherapy).

Table 2: Association between gender and use of tobacco and alcohol.

	Tabacco	No tabacco	p - value	IC (95%)*	Alcohol	No Alcohol	p-value	IC (95%)*
Male	15 (83.3%)	3 (16.7%)	0.011	1	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.085	1
Female	1 (16.7%)	5 (83.3%)		0.40 0.03-0.477	1 (16.7%)	5 (83.3%)		0.12 (0.12-1.330)

*Binary logistic regression.

Table 3. Association of local tumor recurrence and sociodemographic and clinical variables.

	Recurrence	No Recurrence	p-value
Gender, n (%)			
Male	5 (71.4%)	13 (65.0%)	0.757**
Female	2 (28.6%)	7 (35.0%)	
Age			
<70 Years	3 (42.9%)	11 (55.0%)	0.582**
>70 Years	4 (57.1%)	9 (45.0%)	
Residency, n (%)			
Urban	5 (71.4%)	11 (55.0%)	0.943**
Rural	1 (14.3%)	2 (10.0%)	
Not informed	1 (14.3%)	7 (35.0%)	
Smoke status, n (%)			
No	2 (28.6%)	5 (25.0%)	0.833**
Yes/former user	4 (57.1%)	12 (60.0%)	
Not informed	1 (14.3%)	3 (15.0%)	
Alcohol status, n (%)			
No	2 (28.6%)	9 (45.0%)	0.414**
Yes/former user	4 (57.1%)	8 (40.0%)	
Not informed	1 (14.3%)	3 (15.0%)	
Site, n (%)			
Hard palate	3 (42.9%)	12 (60.0%)	0,196*
Upper alveolar ridge	3 (42.9%)	3 (15.0%)	
Gingiva	1 (14.2%)	5 (25.0%)	
Clinical aspect, n (%)			
Node	0 (0.0%)	3 (15.0%)	0.794*
Ulcer	5 (71.4%)	9 (45.0%)	
Plaque	0 (0.0%)	2 (10.0%)	
Not informed	2 (28.6%)	6 (30.0%)	
Tumor size, n (%)			
T1/T2	4 (57.1%)	6 (30.0%)	0.243**
T3/T4	3 (42.9%)	13 (65.0%)	
Not informed	0 (0.0%)	1 (5.0%)	
Nodal metastasis, n (%)			
N0	7 (100%)	17 (85.0%)	0,408*
N1	0 (0.0%)	1 (5.0%)	
N2	0 (0.0%)	1 (5.0%)	
Not informed	0 (0.0%)	1 (5.0%)	
Clinical Stage (TNM) , n (%)			
I	0 (0.0%)	2 (10.0%)	0.258*
II	3 (42.8 %)	3 (15.0%)	
III	2 (28.6%)	3 (15.0%)	
IV	2 (28.6%)	10 (50.0%)	
Not informed	0 (0.0%)	2 (10%)	
Treatment, n (%)			
Surgery	1 (14.3%)	7 (35.0%)	0,577*
Surgery + RT	5 (71.4%)	8 (40.0%)	
Surgery + RT + CH	1 (14.3%)	3 (15.0%)	
RT + CH	0 (0.0%)	2 (10.0%)	
Not informed	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Elective Neck Dissection, n (%)			
No	6 (85.7%)	14 (70.0%)	0.393*
Yes	1 (14.3%)	6 (30.0%)	
Cervical metastasis			
No	5 (71.4%)	16 (80.0%)	0.162**
Yes	2 (28.6%)	1 (5.0%)	
Not informed	0 (0.0%)	3 (15.0%)	

*Chi- Square

**Binaria regression

Table 4. Association of death and sociodemographic and clinical variables.

	Dead	Alive	p-value*
Gender, n (%)			
Male	3 (75.0%)	15 (65.2%)	0.593
Female	1 (25.0%)	8 (34.8%)	
Age			
<70 Years	3 (75.0%)	12 (52.2%)	0.389
>70 Years	1 (25.0%)	11 (47.8%)	
Residency, n (%)			
Urban	3 (75.0 %)	12 (52.2%)	
Rural	0 (0.0%)	3 (13%)	
Not informed	1 (25.0%)	8 (34.8%)	
Smoke status, n (%)			
No	1 (25.0%)	7 (30.4%)	
Yes/former user	3 (75.0%)	12 (52.2%)	
Not informed	0 (0.0%)	4 (17.4%)	
Alcohol status, n (%)			
No	1 (25.0%)	11 (47.8%)	
Yes/former user	3 (75.0%)	8 (34.8%)	
Not informed	0(0.0%)	4 (17.4%)	
Site, n (%)			
Hard palate	3 (75.0%)	12 (52.2%)	
Upper alveolar ridge	0 (0.0%)	5 (21.7%)	
Gingiva	1 (25.0%)	6 (26.1%)	
Clinical aspect, n (%)			
Node	0 (0.0%)	3 (13.0%)	
Ulcer	3 (75.0%)	10 (43.5%)	
Plaque	0 (0.0%)	2 (8.7%)	
Not informed	1 (25.0%)	8 (34.8%)	
Tumor size, n (%)			
T1/T2	0 (0.0%)	10 (43.5%)	
T3/T4	4 (100.0%)	12 (52.2%)	
Missing	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
Nodal metastasis, n (%)			
N0	3 (75.0%)	21 (91.4%)	
N1	1 (25.0%)	0 (0.0%)	
N2	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
Not informed	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
Clinical Stage (TNM) , n (%)			
I	0 (0.0%)	3 (13.1%)	
II	0 (0.0%)	5 (21.7%)	
III	0 (0.0%)	5 (21.7%)	
IV	4 (100.0%)	8 (34.8%)	
Not informed	0 (0.0%)	2 (8.7%)	
Treatment, n (%)			
Surgery	2 (50.0%)	7 (30.4%)	
Surgery + RT	1 (25.0%)	11(47.8%)	
Surgery + RT + CH	0 (0.0%)	4 (17.4%)	
RT + CH	1 (25.0%)	1 (4.3%)	
Elective Neck dissection, n (%)			
No	3 (75.0%)	17 (73.9%)	0.731
Yes	1 (25.0%)	6 (26.1%)	
Cervical metastasis			
No	2 (50.0%)	22 (95.7%)	
Yes	2 (50.0%)	0 (0.0%)	
Not informed	0 (0.0%)	1 (4.3%)	

*chi-square

RT (Radiotherapy), CH (Chemotherapy)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de boca é um problema de saúde pública no Brasil. Infelizmente a maioria dos diagnósticos ainda são realizados em estágios avançados dificultando o controle clínico da doença. Embora nos últimos anos a doença tenha atingido cada vez mais indivíduos do gênero feminino, a população com maior prevalência ainda são homens e portadores de hábitos nocivos ligados ao tabaco e ao álcool. Políticas de saúde pública que visam alertar a população a respeito dos principais causadores e também com vistas o diagnóstico precoce, são fundamentais no combate à doença.

Neste trabalho foram estudados carcinomas espinocelulares de sítios específicos da cavidade bucal que foram GPDR. O principal impulso para a realização deste estudo, foi a recente publicação de estudos questionando o comportamento clínico da doença nestes sítios, bem como as estratégias de tratamento. Acreditava-se que esses tumores possuíam um comportamento menos agressivo em relação a outros sítios devido à baixa experiência de metástases regionais e distantes, bem como, menores taxas de mortalidade. A principal dúvida era em relação ao manejo dos linfonodos cervicais, haja visto que a imensa maioria destes tumores são N0.

Os novos estudos apontam para um comportamento mais agressivo do que realmente se esperava, com taxas de recidivas cervicais que se igualam e até superam outros sítios da cavidade bucal. A nova tendência é que seja realizado o esvaziamento cervical eletivo, principalmente em tumores maiores onde a chance de infiltração e consequente metástase é maior. Autores sugerem que o esvaziamento seja realizado em estadiamentos T3 e T4. Já outros a partir de T2. Estes estudos recém-publicados, apontam para uma sobrevida maior em pacientes que realizaram o esvaziamento eletivo.

Apesar desses novos posicionamentos, nossos resultados não puderam colaborar para o esclarecimento da melhor estratégia terapêutica para esses tumores em função do número amostral e baixas taxas de óbitos associados ao câncer em nossa amostra. Nos pacientes do presente estudo, no momento do diagnóstico, os tumores se mostraram avançados, mas sem metástases cervicais. Poucos casos tiveram recorrência local, metástase cervical e

evoluíram para óbito, não permitindo a realização de análises estatísticas robustas. Cabe ressaltar que todos esses casos eram lesões avançadas (T4, estágio IV). Assim como o presente estudo, outros já descritos na literatura compartilham o mesmo problema, o pequeno número amostral, essa limitação se justifica pelas baixas taxas de prevalência de CECs em GPDR. Conseqüentemente, a avaliação estatística fica comprometida dificultando a obtenção de evidências mais sólidas. Este foi o mesmo problema encontrado ao longo deste estudo. Um número amostral maior pode ser alcançado com estudos multicêntricos. Além disso, uma revisão sistemática com os trabalhos já publicados analisando os dados em conjunto pode ser uma solução esclarecedora a curto prazo.

Nosso estudo demonstrou aspectos já relatados na literatura a respeito do CEC de GPDR. É comum, na área médica, que a raridade ou mesmo a baixa prevalência de casos de uma determinada doença impossibilitem a solidificação de uma evidência mais robusta sobre ela. Como consequência se tem o conhecimento escasso sobre a fisiopatologia da doença e, principalmente, a não padronização de um protocolo de tratamento, o CEC de GPDR é um exemplo disso.

Por fim, uma dura realidade que atormenta os profissionais de saúde é o diagnóstico tardio da doença, acarretando em tratamentos que são mais mutiladores e agressivos. Este é um fato difícil de se explicar levando em consideração o fácil acesso a cavidade bucal para exame clínico e diagnóstico. Sem dúvida alguma, temos que investir em políticas que modifiquem a capacidade diagnóstica dos profissionais, alertem a população de risco a fazer avaliações clínicas periódicas e a conscientizem da necessidade de abandono dos hábitos nocivos associados ao câncer de boca.

6 REFERÊNCIAS

ALI, Johar et al. Genetic etiology of oral cancer. **Oral Oncology**, v. 70, p. 23–28, 2017.

ALVES, Alessandro Menna et al. Demographic and Clinical Profile of Oral Squamous Cell Carcinoma from a Service-Based Population,. v. 28, p. 301–306, 2017.

BAGAN, Jose; SARRION, Gracia; JIMENEZ, Yolanda. Oral cancer : Clinical features. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 414–417, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>>

BELTRAMINI, Giada A. et al. Is neck dissection needed in squamous-cell carcinoma of the maxillary gingiva, alveolus, and hard palate? A multicentre Italian study of 65 cases and literature review. **Oral Oncology**, v. 48, n. 2, p. 97–101, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.012>>

BINAHMED, Abdulaziz et al. Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population-based study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 105, n. 6, p. 750–754, 2008.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CARIATI, Paolo et al. Is a “watch and wait strategy” safe to manage clinically N0 squamous cell carcinoma of the upper jaw? **Current Problems in Cancer** , p. 1–8, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.10.004>>

CARIATI, Paolo et al. Is a “watch and wait strategy” safe to manage clinically N0 squamous cell carcinoma of the upper jaw? **Current Problems in Cancer**, v. 43, n. 4, p. 336–343, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.10.004>>

D’CRUZ, Anil K. et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 6, p. 521–529, 2015.

DAUZIER, Etienne et al. Role of chemotherapy in 5000 patients with head and neck cancer treated by curative surgery: A subgroup analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 95, n. May, p. 106–114, 2019.

DENEUVE, Sophie et al. Can Early Dissection of Cervical Lymph Nodes Improve Prognosis in Squamous Cell Carcinomas of the Hard Palate. **Orl**, v. 79, n. 6, p. 314–

322, 2018.

ETTINGER, Kyle S.; GANRY, Laurent; FERNANDES, Rui P. Oral Cavity Cancer. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 31, n. 1, p. 13–29, 2019.

GALBIATTI, Ana Livia Silva et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 2, p. 239–247, 2013.

INCA. **Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer**. 2019.

Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 27 jul. 2019.

JOOSTEN, Michiel H. M. A.; BREE, Remco De; CANN, Ellen M. Van. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. **Oral Oncology**, v. 66, p. 87–92, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.027>>

JOOSTEN, Michiel H. M. A.; DE BREE, Remco; VAN CANN, Ellen M. Management of the clinically node negative neck in squamous cell carcinoma of the maxilla. **Oral Oncology**, v. 66, p. 87–92, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.12.027>>

KOWALSKI, Luiz Paulo. Prognostic impact of the level of neck metastasis in oral cancer patients. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 78, n. 6, p. 15–20, 2012.

LIN, Harrison W.; BHATTACHARYYA, Neil. Survival impact of nodal disease in hard palate and maxillary alveolus cancer. **The Laryngoscope**, v. 119, n. 2, p. 312–315, 2009.

MIZRACHI, Aviram et al. Neck recurrence in clinically node-negative oral cancer: – 27-year experience at a single institution. **Oral Oncology**, v. 78, p. 94–101, 2019.

MONTES, David M.; SCHMIDT, Brian L. Oral Maxillary Squamous Cell Carcinoma: Management of the Clinically Negative Neck. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 4, p. 762–766, 2008. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239107021398>>

MORENO-SÁNCHEZ, Manuel et al. Cirugía Oral y Maxilofacial Original article What is the role of elective neck dissection in patients with squamous cell carcinoma of the upper jaw ? **Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**, v. 39, n. 1, p. 22–27, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.02.003>>

MORENO-SÁNCHEZ, Manuel et al. ¿Cual es el papel de la disección cervical electiva

en el carcinoma escamoso del maxilar superior? **Revista Espanola de Cirugia Oral y Maxilofacial**, v. 39, n. 1, p. 22–27, 2017. Disponible em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2016.02.003>>

MORRIS, Luc G. T. et al. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus. **Head & Neck**, v. 33, n. 6, p. 824–830, 2011.

MOUROUZIS, Constantinos; PRATT, Clive; BRENNAN, Peter A. Squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva , alveolus , and hard palate : is there a need for elective neck dissection ? **British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 5, p. 345–348, 2010.

NISHII, Mika et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. **Supportive Care in Cancer**, p. 2–6, 2019.

OGURA, I. et al. Maxillary bone invasion by gingival carcinoma as an indicator of cervical metastasis. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 32, n. 5, p. 291–294, 2003.

OLIVEIRA, Maria Laura Cosetti et al. A 10-year analysis of the oral squamous cell carcinoma profile in patients from public health centers in Uruguay. **Brazilian Oral Research**, v. 29, n. 1, p. 1–8, 2015. Disponible em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242015000100270&lng=en&tlng=en>

PARK, Jinhee et al. Predictors of Long-Term Response With Pazopanib in Patients With Advanced Renal-Cell Carcinoma. **Clinical Genitourinary Cancer**, p. 10–12, 2018. Disponible em: <<https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.03.005>>

PARK, Jung-hyun et al. Is elective neck dissection needed in squamous cell carcinoma of maxilla ? **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**, v. 43, p. 166–170, 2017.

PATHAK, Kumar A. et al. Squamous cell carcinoma of the superior gingival-buccal complex. **Oral Oncology**, v. 43, n. 8, p. 774–779, 2007.

PODESTA, De et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. **PLoS ONE**, v. 14, p. 1–19, 2019.

ROGERS, Simon N. et al. Survival following primary surgery for oral cancer. **Oral Oncology**, v. 45, n. 3, p. 201–211, 2009.

SANABRIA, L. P. Kowalski A. Elective neck dissection in oral carcinoma : a critical review of the evidence, v. 0, p. 113–117, 2007.

SCHMIDT JENSEN, Jakob et al. The Copenhagen Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma database: protocol and report on establishing a comprehensive oral cavity cancer database. **Clinical Epidemiology**, v. Volume 11, p. 733–741, 2019.

SCULLY, Crispian; BAGAN, Jose. Oral squamous cell carcinoma overview. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4–5, p. 301–308, 2009.

SIMENTAL, Alfred A.; JOHNSON, Jonas T.; MYERS, Eugene N. Cervical Metastasis From Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Alveolus and Hard Palate, n. September, p. 1682–1684, 2006.

SROUSSI, Herve Y. et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 12, p. 2918–2931, 2017.

SUNDERMANN, Britta V. et al. The localization and risk factors of squamous cell carcinoma in the oral cavity: A retrospective study of 1501 cases. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 2, p. 177–182, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1010518217303694>>

WARNAKULASURIYA, Saman. Living with oral cancer : Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 407–410, 2010.

YANG, Xueming et al. Clinicopathological Characteristics and Outcome Predictors in Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva and Hard Palate. **J Oral Maxillofac Surg**, p. 1–8, 2012.

YANG, Xueming et al. Clinicopathological Characteristics and Outcome Predictors in Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Gingiva and Hard Palate. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 7, p. 1429–1436, 2015.

Anexo 1

Ficha de Levantamento de Dados- Carcinoma Espinocelular nº: _____

Dados gerais/demográficos:

Nº Prontuário: _____ Nº AP biópsia _____

Nº AP peça (tumor primário) _____ Nº AP peça (recidiva) _____

Nº AP peça (esvaziamento cervical) _____ Nº AP (outros) _____

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: 1 () masculino 2 () feminino

Cor: 1 () branca 2 () preta 3 () amarela 4 () outra

Ocupação: _____ Residência: 1 () urbana 2 () rural

Histórico médico:

Histórico de câncer prévio: 1 () sim 2 () não. Se sim, qual: _____

Diabetes: 1 () sim 2 () não

HIV: 1 () sim 2 () não

Hipertensão: 1 () sim 2 () não

Hepatite C: 1 () sim 2 () não

Outras doenças relevantes: _____

Hábitos:

Fumo: 1 () sim 2 () não 3 () ex-fumante. Se ex-fumante, há quanto tempo: __meses.

Tipo: 1 () cigarro 2 () charuto 3 () cachimbo 4 () palheiro 5 () outros: _____

Quantidade: _____ cigarros por dia

Periodo de uso: _____ meses

Álcool: 1 () sim 2 () não 3 () ex-alcolista. Se ex-alcolista, há quanto tempo: _____ meses

Tipo: 1 () cerveja 2 () vodka 3 () whisky 4 () cachaça 4 () outros: _____

Quantidade: _____ ml por dia

Periodo de uso: _____ meses

Dados da Lesão:

Data de diagnóstico: _____

Sítio: _____

Aspecto clínico: 1 () nódulo 2 () nódulo com úlcera 3 () outro: _____

Dor: 1 () sim 2 () não

Tamanho: _____ mm

Tamanho: 1 () Tx 2 () T0 3 () "in situ" 4 () T1 5 () T2 6 () T3 7 () T4

Metástase regional: 1 () NX 2 () N0 3 () N1 4 () N2 5 () N2a 6 () N2b 7 () N2c 8 () N3

Metástase à distância: 1 () MX 2 () M0 3 () M1

TNM: 1 () Estádio 0 2 () Estádio I 3 () Estádio II 4 () Estádio III 5 () Estádio IVa 6 () Estádio IVb 7 () Estádio IVc

Tratamento (tumor primário): 1 () cirurgia isolada 2 () radioterapia isolada 3 () quimioterapia isolada 4 () cirurgia + radioterapia 5 () cirurgia + quimioterapia 6 () radioterapia + quimioterapia 7 () cirurgia, radio e quimioterapia.

Quando aplicável:

Qual o tipo de cirurgia: _____

Qual(is) quimioterápico(s) utilizados e doses: _____

Qual a dose de radioterapia total e campo (número de sessões): _____

Esvaziamento cervical: 1 () sim 2 () não

Recidiva: 1 () sim 2 () não. Se sim, qual a data da recidiva: _____

Tratamento (recidiva): 1 () cirurgia isolada 2 () radioterapia isolada 3 () quimioterapia isolada 4 () cirurgia + radioterapia 5 () cirurgia + quimioterapia 6 () radioterapia + quimioterapia 7 () cirurgia, radio e quimioterapia

Quando aplicável:

Qual o tipo de cirurgia (ex. parotidectomia parcial ou total) _____

Qual(is) quimioterápico(s) utilizados e doses: _____

Qual a dose de radioterapia total e campo (número de sessões): _____

Desfecho: 1 () vivo 2 () falecido por outra causa 3 () falecido pelo tumor

Se vivo, data última consulta: _____

Se morto, data de óbito: _____

Anotações: _____

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO CARCINOMA ESPINOCELULAR DE BOCA

Pesquisador: Virgílio Gonzales Zanella

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76804117.7.0000.5335

Instituição Proponente: ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.324.217

Apresentação do Projeto:

Serão selecionados 120 casos de carcinoma espino celular (CEC), sendo 60 casos em estagio inicial (I e II) e 60 casos em estagio avançado (III e IV), de pacientes atendidos entre 2006 e 2011 no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os prontuários serão avaliados manualmente por pesquisadores utilizando uma ficha de levantamento de dados.

Serão coletadas informações quanto aos dados demográficos, histórico médico, hábitos, características da lesão, tratamento e evolução. A identidade de todos os indivíduos será preservada em todas as etapas da pesquisa. Todas as informações coletadas dos pacientes serão transcritas para um banco de dados substituindo o nome dos indivíduos pelo número de registro da ficha de levantamento. Assim, será garantida a confidencialidade dos dados de cada paciente. Análise Morfológica das Lesões As lâminas histológicas coradas por H/E e os blocos de parafina, se necessário, serão coletados no serviço de Patologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. A análise morfológica será feita com as lâminas coradas por H/E revisadas por dois patologistas experientes, sem conhecimento prévio dos dados demográficos características clínicas e o diagnóstico histopatológico. Em casos em que a lâmina histológica não estiver disponível, os blocos de parafina serão retirados para obtenção de uma nova lâmina histológica. A graduação histológica dos casos será realizada de

Endereço: R. Profª Anna Dias, 298 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 91.020-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8871 Fax: (51)3214-8871 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.324.217

acordo com os critérios propostos por Bryne e colaboradores (1992). Questões Éticas Não são conhecidos ou previstos riscos diretos a integridade física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual dos pacientes participantes do estudo, uma vez que serão trabalhados apenas dados de prontuários e material biológico armazenado em blocos de parafina. Um potencial risco envolve a quebra de confidencialidade das informações relativas aos pacientes. Contudo, os pesquisadores se comprometem a cumprir todos os requisitos relativos à proteção das informações dos pacientes

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil epidemiológico dos carcinomas espino celulares (CEC) diagnosticadas no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Objetivo Secundário:

Avaliar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento do CEC. Avaliar e correlacionar os dados clínico-patológicos com os diferentes estágios do CEC (inicial ou avançado). Avaliar a associação das variáveis clínico-patológicas com o prognóstico dos tumores. Comparar os resultados do presente estudo com os dados descritos na literatura mundial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por ser estudo baseado em prontuários os riscos são mínimos, principalmente a potencial quebra de confidencialidade das informações relativas aos pacientes. Contudo, os pesquisadores se comprometem a cumprir todos os requisitos relativos à proteção das informações dos pacientes. Para tanto, os pesquisadores assinam a declaração de utilização de dados de prontuários e uso de publicação e a declaração de compromisso para utilização de dados de material biológico

Apenas os pesquisadores envolvidos no estudo, e que assinaram as declarações terão acesso à identidade dos pacientes, que, por sua vez, será substituída por códigos no momento em que for criado o banco de dados do estudo.

Benefícios:

A realização deste estudo não trará benefício direto aos pacientes, pois os pacientes já foram tratados. O possível benefício indireto poderá ser uma melhor compreensão do CEC de boca visando refletir, avaliar a alocação de recursos para serviços de investigação, prevenção e tratamento dos casos futuros.

Endereço: R. Prof. Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51) 3214-8571 Fax: (51) 3214-8571 E-mail: ocp@isntecasa.tcha.br

Página 02 de 04

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.324.217

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional que analisa uma série de casos de um centro especializado. Estudo descritivo. Relevante por analisar uma casuística e avaliar os tratamentos efetuados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta termo de consentimento, orçamento, cronograma bem como declarações sobre confidencialidade e uso dos dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo respeita as normas existentes para realização de pesquisa que envolva seres humanos. Nosso parecer é favorável a sua aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar a este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o Investigador deverá apresentar a chefe do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_893336.pdf	17/09/2017 18:29:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCECsantacasa.pdf	12/09/2017 16:16:49	Manoela Domingues Martins	Aceito
Outros	formularioinscricaocec.pdf	20/08/2017 18:51:16	Manoela Domingues Martins	Aceito
Outros	cheftacec.pdf	20/08/2017	Manoela	Aceito

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 91.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 2.304.217

Outros	cheffaec.pdf	18:50:25	Domingues Martins	Acelto
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	8oecutilizacaomaterialbiologico.PDF	15/07/2017 22:38:35	Manoela Domingues Martins	Acelto
Outros	7oecutilizacaodados.PDF	15/07/2017 22:38:12	Manoela Domingues Martins	Acelto
Orçamento	6oecorcamentodetalhado.PDF	15/07/2017 22:37:46	Manoela Domingues Martins	Acelto
Outros	5oecisencaponus.PDF	15/07/2017 22:37:28	Manoela Domingues Martins	Acelto
Cronograma	3CEOCronograma.pdf	15/07/2017 22:36:20	Manoela Domingues Martins	Acelto
Outros	2oecconfidencialidade.PDF	15/07/2017 22:35:19	Manoela Domingues Martins	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEC.pdf	15/07/2017 22:33:49	Manoela Domingues Martins	Acelto
Folha de Rosto	CEC.pdf	11/07/2017 21:38:59	Virgilio Gonzales Zanella	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Outubro de 2017

Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador)

Endereço: R. Profª Anna Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br