

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

Juliana Rodrigues Machado

**Profundidade de invasão como fator prognóstico
para o carcinoma de células escamosas oral**

Depth of invasion as a prognostic factor for oral
squamous cell carcinoma

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Odontologia da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito parcial para
obtenção do Título de Mestre em Odontologia.

Uberlândia, fevereiro de 2019

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

Juliana Rodrigues Machado

**Profundidade de invasão como fator prognóstico
para carcinoma de células escamosas oral**

Depth of invasion as a prognostic factor for
oral squamous cell carcinoma

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Prof. Dr. Paulo Rogério de Faria

Profa. Dra. Mirna Scalon Cordeiro

Uberlândia, fevereiro de 2019

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP) Sistema de Bibliotecas da UFU, MG,
Brasil.

M149p Machado, Juliana Rodrigues, 1987
2019 Profundidade de invasão como fator prognóstico para carcinoma de células escamosas oral = Depth of invasion as a prognostic factor for oral squamous cell carcinoma [recurso eletrônico] / Juliana Rodrigues Machado. - 2019.

Orientador: Sérgio Vitorino Cardoso.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.1309>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Odontologia. 2. Boca - Câncer. 3. Carcinoma de células escamosas.
4. Câncer - Diagnóstico. I. Cardoso, Sérgio Vitorino, 1976, (Orient.) II.
Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós- Graduação em
Odontologia. III. Título.

CDU: 616.314

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

36
37

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

Dedico este trabalho aos meus pais, por terem sempre me incentivado ao estudo. Vocês são exemplo de amor incondicional e dedicação.

Ao meu irmão Paulo Estevão que tanto amo e admiro.

Ao meu esposo Fábio, pelo amor e paciência, por me estimular e vibrar comigo por cada conquista minha.

E a minha filha Laura, meu maior amor.

Amo todos vocês!!

1 **Agradecimentos**

2
3 Agradeço primeiramente ao meu orientador, o Professor Doutor **Sérgio**
4 **Vitorino Cardoso**, uma inspiração, pelo fato de ter confiado em mim para
5 realizar este trabalho e toda a disponibilidade do seu valioso tempo que a
6 ele dedicou.

7 À professora e amiga Dra. **Mirna Scalon Cordeiro**, pelo incentivo, apoio
8 e ajuda no desenvolvimento deste e de outros trabalhos.

9 Aos **colegas de mestrado**, pela cumplicidade, amizade e conhecimentos
10 divididos durante essa caminhada.

11 Aos **colegas de laboratório**, que me acolheram e me ajudaram em
12 diversos momentos, além de compartilharem seus conhecimentos
13 comigo.

14 Á minha **família**, por terem confiado em mim para mais uma jornada, por
15 sempre terem me apoiado e incentivado a buscar o que quero.

16 Aos meus **amigos**, que direta ou indiretamente contribuíram para a
17 concretização desta meta.

18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.
(Simone de Beauvoir)

1	Sumário	
2	Lista de abreviaturas e siglas.....	- 8 -
3	Resumo.....	- 9 -
4	Abstract	10
5	1- INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
6	Estadiamento clínico	13
7	Análise Histopatológica.....	17
8	Padrão de invasão	21
9	2- Proposição.....	24
10	Objetivo Geral:	24
11	Objetivos específicos:.....	24
12	4- Material e Método	25
13	Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	25
14	Casuística, amostras para análise, fontes e informações de interesse.....	25
15	Análise histopatológica	26
16	Profundidade de invasão (DOI)	26
17	Padrão de invasão tumoral	27
18	Tabulação de dados e análise estatística	28
19	5. Resultados	29
20	6. Discussão	36
21	Conclusão	40
22	Referências.....	42
23	Anexo 1.....	52
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		

1 **Lista de abreviaturas e siglas**

2

3 AJCC – American Joint Committee on Cancer

4 CEC – Carcinoma de células escamosas

5 DOI – Profundidade de invasão

6 HPV - Papilomavirus humano

7 UICC - Union Internationale Contre le Cancer

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

1 Resumo

2 O carcinoma de células escamosas, ou espinocelular (CEC), é o tipo histológico
3 mais comum de câncer de boca. A agressividade do CEC de boca varia em
4 função do estadiamento clínico da doença, que também é fator predominante
5 para a determinação da conduta terapêutica. Em 2017, a nova classificação do
6 sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para
7 o câncer de boca incorporou a profundidade de invasão (DOI, do Inglês *depth of*
8 *invasion*) do tumor como modificador para a categoria T, tornando necessários
9 estudos para verificar o impacto dessa modificação na estimativa do prognóstico
10 da doença. Portanto, o objetivo desse estudo foi investigar o valor prognóstico
11 da profundidade de invasão (DOI) para o carcinoma de células escamosas de
12 boca, em uma população brasileira. Para tanto, um estudo retrospectivo de
13 casos sequenciais de CECs orais foi realizado a partir da casuística do
14 Laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal
15 de Uberlândia (Brasil), de 2007 a 2011. Foram coletadas informações sobre
16 tamanho, perfil metastático, DOI e padrão histopatológico de invasão dos
17 tumores, as quais foram comparadas com a sobrevida global dos pacientes em
18 cinco anos de seguimento. Foram incluídos 23 pacientes, com média de idade
19 de 59 anos, predomínio de homens e lesões em língua, com 52% de lesões com
20 até 2cm em seu maior diâmetro ao exame clínico. A maioria dos casos era
21 superficialmente invasiva (DOI até 5mm) e os casos com invasão mais profunda
22 se associaram significativamente a pior sobrevida. A associação do tamanho e
23 DOI das lesões modificou (aumentou) o parâmetro T em apenas dois casos, mas
24 não resultou em informações prognósticas significativas. Conclui-se que a DOI
25 fornece informações prognósticas relevantes para pacientes com carcinoma de
26 células escamosas de boca.

27

28 Palavras-Chaves: estadiamento do câncer, classificação TNM, profundidade de
29 invasão, carcinoma de células escamosas, prognóstico, sobrevida

1 **Abstract**

2 Squamous cell carcinoma (SCC), is the most common histological type of oral
3 cancer. The aggressiveness of the oral SCC (OSCC) varies according to the
4 clinical staging of the disease, which is also a predominant factor for determining
5 the therapeutic conduct. In 2017, the new classification of the American Joint
6 Committee on Cancer (AJCC) staging system for oral cancer incorporated the
7 depth of invasion (DOI) of the tumor as a modifier for the T category, making
8 necessary studies to verify the impact of this modification on the estimate of the
9 prognosis of the disease. Therefore, the objective of this study was to investigate
10 the prognostic efficacy of DOI for OSCC in a Brazilian population. A retrospective
11 study of sequential cases of OSCC was carried out from the cases of the
12 Laboratory of Pathology of the School of Dentistry of the Federal University of
13 Uberlândia (Brazil) from 2007 to 2011. Information on size, metastatic profile, DOI
14 and histological pattern of tumor invasion were obtained from medical files and
15 histopathological slides, and compared with the overall survival of the patients at
16 five years follow-up. It was included 23 patients, with mean age of 59 years, with
17 predominance of men and lesions in the tongue, and 52% of lesions with up to
18 2cm on its largest diameter. Most cases were superficially invasive (DOI up to
19 5mm) and cases with deeper invasion were significantly associated with poorer
20 survival. The association of size and DOI of the lesions modified (increased) the
21 T parameter in only two cases, but did not result in significant prognostic
22 information. It is concluded that DOI provides prognostic information relevant to
23 patients with oral squamous cell carcinoma.

24

25 **Keywords:** Cancer staging, TNM classification, depth of invasion, squamous cell
26 carcinoma, prognosis, survival

27

28

29

30

1- INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer é uma doença que afeta a população mundial de maneira cada vez mais frequente, provocando grande impacto social, sendo um grave problema de saúde pública (Campion, Le *et al.*, 2017). O câncer de boca é uma das mais frequentes formas de câncer em diversos países, em particular no Brasil, Estados Unidos, França e Índia (Bray *et al.*, 2018). No Brasil, estimam-se 14.700 novos casos de câncer de boca para o biênio 2018-2019, de forma que esse seria o quinto tipo mais comum de câncer em homens (INCA,2017).

Dentre os vários tipos histopatológicos de neoplasia oral, o carcinoma de células escamosas (CEC) é o mais frequente, correspondendo a mais de 90% dos casos diagnosticados nessa região (Ferlay *et al.*, 2015; Frare *et al.*, 2016; Gillison *et al.*, 2015; Yamamoto *et al.*, 2013). Esse tumor é caracterizado com um comportamento clínico agressivo, alta capacidade invasiva, metástases precoces e prognóstico ruim, com taxa de sobrevida em 5 anos menor que 60% (Chinn e Myers, 2015; Ng *et al.*, 2017). Embora a cavidade oral possa ser facialmente examinada, cerca de 50% dos cânceres de boca não são diagnosticados em estágio precoce (Montero e Patel, 2015), fato que certamente contribui para o prognóstico desfavorável, de forma que muitos pacientes evoluem a óbito, e aqueles que sobrevivem têm grande prejuízo à sua qualidade de vida em decorrência de deformidades resultantes do tratamento (Mes *et al.*, 2017). Trata-se, portanto, de uma doença frequente e grave.

A etiologia do câncer de boca varia em função da topografia das lesões. Os tumores da mucosa de boca, que compõem a maioria dos casos, são majoritariamente relacionados ao uso de tabaco e álcool, de forma diretamente proporcional à quantidade e ao tempo de exposição, sendo também reconhecida a associação sinérgica de ambos no aumento do risco da doença (Bagan, Sarrion e Jimenez, 2010; Mes *et al.*, 2017; Pankau *et al.*, 2015). Para os CEC de lábio, segunda topografia mais frequente para câncer bucal, o principal fator de risco é a exposição à radiação solar ultravioleta (UV), especialmente UVB (Batista *et al.*, 2010; Eskiizmir *et al.*, 2017). Já os CEC de orofaringe mostram, além do risco relacionado ao uso de tabaco e álcool, influência importante do

1 papilomavirus humano (HPV) (Ang *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2018), principalmente
2 dos subtipos HPV-16 e HPV-18 (Argiris *et al.*, 2008; Hennessey, Westra e
3 Califano, 2009; Zhao *et al.*, 2009). O CEC de mucosa da boca acomete
4 predominantemente homens, na faixa etária dos 50 aos 80 anos. A incidência de
5 casos entre as mulheres tem aumentado ao longo dos anos, provavelmente
6 devido ao aumento da exposição a agentes carcinogênicos, em especial cigarro,
7 com as mulheres começando a fumar em grandes quantidades mais tarde do
8 que os homens, mudanças de hábitos e predisposição genética (Kingdom *et al.*,
9 2017; Siegel, Miller e Jemal, 2016). Alguns estudos relacionam o uso de cigarros
10 mentolados ao aumento dos casos de CEC em mulheres, pois geralmente são
11 os mais consumidos entre elas e apresentam maior quantidade de nicotina
12 (Squier *et al.*, 2010).

13 Clinicamente, o CEC pode se manifestar como lesão branca
14 (leucoplásica), vermelha (eritoplásica), leucoeritoplásica, exofítica (tumoral) ou
15 infiltrativa (ulcerativa) (Warnakulasuriya, Johnson e Waal, Van Der, 2007), mas
16 frequentemente, há presença de úlcera, de margens endurecidas à palpação em
17 decorrência da infiltração neoplásica. Geralmente, são lesões assintomáticas,
18 enquanto lesões grandes podem apresentar sintomatologia dolorosa (Neville,
19 Damm, Allen, 2009).

20 As estratégias de tratamento para CECs variam de acordo com o
21 estágio no momento do diagnóstico. Espera-se melhores resultados de
22 sobrevida quando os tumores são diagnosticados em estágio inicial, variando
23 entre 80% para câncer em estágio I e menos de 20% para câncer em fase IV
24 (Waal, van der *et al.*, 2011).

25 O tratamento de pacientes com câncer oral geralmente ocorre por
26 cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Os pacientes com doença localizada
27 geralmente recebem cirurgia e / ou radioterapia, e sua indicação vai depender
28 da localização do tumor e das alterações funcionais provocadas pelo tratamento.
29 Há uma estimativa de cura em 80% dos casos. Quando existe aumento dos
30 gânglios linfáticos, é indicado o esvaziamento cervical do lado comprometido
31 (Mizumachi *et al.*, 2017). Nestes casos, o prognóstico é afetado negativamente.

1 A quimioterapia associada à radioterapia é empregada em casos mais
2 avançados, o prognóstico, nestes casos, é extremamente grave (Amit *et al.*,
3 2013; Denaro, Russi e Merlano, 2018). São tratamentos agressivos e que exigem
4 cuidados prolongados. Podem acarretar lesões estéticas, modificações
5 anatômicas significativas na face e funcionalidade das partes envolvidas, desde
6 alterações de fala, mastigação, deglutição e até mesmo respiração (Algazi e
7 Grandis, 2017; Schmitz *et al.*, 2014). A conduta terapêutica para cada caso deve
8 ser estabelecida de acordo com o estadiamento, em conjunto com outros fatores
9 tais como o tipo e a diferenciação histológica do tumor e com co-morbididades do
10 paciente (Deng, Sambrook e Logan, 2011; Dirven *et al.*, 2017).

11

12 Estadiamento clínico

13 O Sistema TNM para a classificação dos tumores malignos foi
14 desenvolvido pelo francês Pierre Denoix, cirurgião, professor de Oncologia
15 Clínica e diretor do primeiro centro europeu especializado em cancerologia, entre
16 os anos de 1943 e 195 (Tnm *et al.*, 1987). As primeiras recomendações da União
17 Internacional para o Controle do Câncer (UICC) para a classificação dos
18 cânceres de mama e laringe foram publicadas em 1958, posteriormente
19 ampliadas em pequenos livros (Livre de Poche) descrevendo propostas para a
20 classificação de 23 localizações de lesões (Tnm *et al.*, 1987). Um pouco mais
21 tarde, o Comitê Conjunto Americano para o Câncer (AJCC) começou a publicar
22 definições separadas de categorias TNM (“American Joint Committee for Cancer
23 Staging and End-Results Reporting”, 1977). A fim de uma padronização, os dois
24 sistemas de estadiamento (AJCC e UICC) foram unificados em 1977 e o
25 resultado foi a 4ª edição do TNM (Ministério da Saúde, 2004).

26 Esse sistema tem como objetivos principais ajudar no planejamento
27 do tratamento, indicação de prognóstico, auxiliar na avaliação dos resultados do
28 tratamento e facilitar troca de informações entre profissionais (Gospodarowicz *et*
29 *al.*, 2004; Sobin, 2001). O estadiamento do câncer é uma das atividades
30 fundamentais em oncologia. Conhecer a extensão da doença é necessário para
31 caracterizá-la antes de definir o tratamento. As principais informações

1 necessárias em pacientes com câncer são: localização, tipo histopatológico e
2 extensão anatômica da doença (Gospodarowicz *et al.*, 2004; Sobin, 2001).

3 Basicamente, o sistema TNM classifica e agrupa os cânceres pela
4 extensão anatômica do tumor primário (parâmetro “T”), acometimento de
5 linfonodos regionais (parâmetro “N”) e a presença ou ausência de metástases à
6 distância (parâmetro “M”) (Castro Ribeiro Lindenblatt, de *et al.*, 2012; Denaro,
7 Russi e Merlano, 2018; Mascitti *et al.*, 2018). O parâmetro T é definido pelo
8 tamanho ou extensão do tumor primário, o parâmetro N é categorizado pelo
9 número de linfonodos positivos e envolvimento de grupos nodais regionais
10 específicos, e o parâmetro M definido pela ausência ou presença de
11 disseminação distante ou metástases, geralmente em locais nos quais o câncer
12 se espalha por canais vasculares, ou linfáticos além dos linfonodos “regionais”.
13 Para cada valor de T, N e M, valores crescentes caracterizam gradativamente
14 maior extensão do câncer (AJCC,1977; AJCC,2010).

15 A análise conjunta desses componentes permite então determinar o
16 estadiamento da doença, conforme apresentado no Quadro 1. Os estádios
17 variam de I a IV, que correspondem progressivamente a doença mais avançada
18 e o pior prognóstico, como mostrado no Quadro 2 (Akbulut *et al.*, 2011; Banipal
19 *et al.*, 2012). Em algumas situações, o estadiamento é simplificado para doença
20 inicial (estádios I e II) ou avançada (estágios III e IV) (Häyry *et al.*, 2018; Mes *et*
21 *al.*, 2017). No entanto, verificou-se que esse sistema apresenta algumas
22 limitações, já que alguns pacientes com CEC oral em estágio inicial e tratados
23 corretamente, evoluem com recorrências locais e disseminação metastática,
24 determinando, por fim, o óbito do paciente, enquanto outros com tumores
25 avançados sobrevivem por longos períodos (Bhargava, Saigal e Chalishazar,
26 2010; Castro Ribeiro Lindenblatt, de *et al.*, 2012; Ebrahimi, Gil, Amit, Yen, T. C.,
27 *et al.*, 2014). Consequentemente, foram necessárias mudanças para adaptar o
28 sistema de classificação à nova realidade (Faisal *et al.*, 2018; Matos *et al.*, 2017).

29

- 1 Quadro 1 – Sistema de estadiamento Tumor-Linfonodo-Metástase (TNM) para o
- 2 carcinoma oral (Chinn e Myers, 2015)

Parâmetro	Descrição
T	Tamanho do tumor primário
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 0-2 cm de diâmetro
T2	Tumor 2-4 de diâmetro
T3	Tumor > 4 cm de diâmetro
T4a	Tumor invadindo estruturas adjacentes (osso, seio maxilar, pele e musculatura da língua)
T4b	Tumor invadindo espaço mastigatório, placa pterigoide, base de crânio ou revestimento da artéria carótida interna
N	Presença de linfonodos regionais
Nx	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Não há disseminação para linfonodos regionais
N1	Um linfonodo < 3cm, ipsilateral
N2a	Um linfonodo > 3cm e < 6cm, ipsilateral
N2b	Múltiplos linfonodos < 6cm, ipsilaterais
N2c	Múltiplos linfonodos < 6cm, ipsilaterais ou contralaterais
N3	Ao menos um linfonodo > 6cm
M	Presença de metástase distante
Mx	A presença de disseminação não pode ser avaliada

M0	Não há metástase distante
M1	Metástase em órgão distante

- 1 Quadro 2 – Categorias de estadiamento clínico TNM para o carcinoma de células
- 2 escamosas oral (Barnes *et al.*, 2005)

Estágio	Classificação TNM			
0	Tis, N0, M0			
I	T1, N0, M0			
II	T2, N0, M0			
III	T3, N0, M0	T1, N1, M0	T2, N1, M0	T3, N1, M0
IVa	T4, N0, M0	T4, N1, M0	Qualquer T, com N2, M0	
IVb	Qualquer T, com N3, M0			
IVc	Qualquer T, Qualquer N, com M1			

3

4 Uma das mudanças mais importantes na mais recente edição do
5 sistema de estadiamento do AJCC para o CEC de mucosa de boca é a
6 consideração da profundidade de invasão (DOI, do Inglês depth of invasion) do
7 tumor como modificador para a categoria T, medida empregada para melhorar a
8 precisão prognóstica da classificação (Amin *et al.*, 2017; Dirven *et al.*, 2017;
9 Mupparapu e Shanti, 2018), visto que se associa a recorrência e sobrevivência
10 em CEC de mucosa de boca (Dirven *et al.*, 2017; Ebrahimi, Gil, Amit, Yen, T.-C.,
11 *et al.*, 2014; Glastonbury *et al.*, 2018; Groome *et al.*, 2001) reconhecido por
12 décadas que o prognóstico do CEC piora quando o tumor é mais profundo
13 (Lydiatt *et al.*, 2017; Spiro, Ronald H. *et al.*, 1986). A medição pelo radiologista

1 da espessura do tumor pode ajudar a orientar o clínico no planejamento pré-
2 operatório (Glastonbury *et al.*, 2018), mas o DOI é uma avaliação patológica.

3 O estadiamento clínico, baseado na técnica de imagem, tomografia
4 computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI) e emissão de pósitrons
5 (PET) melhoram a capacidade de identificar tumores e estimar a extensão da
6 doença antes do primeiro tratamento (Nuyts, 2007). A ressonância magnética
7 (RM) oferece a melhor diferenciação de tecidos moles, melhor avaliação das
8 bordas do tumor, extensão do tumor, uma avaliação da disseminação do tumor
9 intracraniano, perineural e também permite ao radiologista analisar a
10 vascularização. A tomografia computadorizada (TC), com a técnica de finos
11 cortes axial e coronal utilizando o meio de contraste é uma ferramenta
12 diagnóstica alternativa excelente em cânceres da cavidade oral. Em muitas
13 instituições, a TC é o método de imagem preferido para a avaliação de rotina do
14 câncer de cabeça e pescoço. A TC é superior no trabalho rotineiro à RM: uso
15 amplo, fácil desempenho, reprodutibilidade padrão, custo relativamente baixo,
16 tempo curto de exame, resultando em menos artefato de movimento,
17 informações superiores de osso cortical e lamelas ósseas sem espaço medular
18 (King *et al.*, 2004). A melhor estimativa dos volumes com TC e RM permite a
19 individualização do tratamento.

20

21 **Análise Histopatológica**

22 A confirmação diagnóstica do CEC de boca é possível apenas
23 mediante análise histopatológica (Mes *et al.*, 2017). Para tanto, identifica-se
24 minimamente proliferação de queratinócitos, com grau variado de atipia celular
25 e de diferenciação epidermóide, e especialmente a invasão de tecidos profundos
26 a começar pela lâmina própria da mucosa (Chang *et al.*, 2010). Além do
27 diagnóstico conclusivo, o exame histopatológico pode fornecer outras
28 informações úteis para o estabelecimento de condutas terapêuticas.

29 Há mais de um século, a informação mais utilizada nesse contexto é
30 o grau de diferenciação da neoplasia, o qual no caso do CEC corresponde

1 diretamente à formação de queratina (Barnes *et al.*, 2005). Os CECs são
2 classificados tradicionalmente como bem, moderadamente ou pouco
3 diferenciados, de acordo com o grau de diferenciação, pleomorfismo celular e
4 atividade mitótica. O pleomorfismo celular e nuclear, a hipercromasia nuclear e
5 as figuras mitóticas (incluindo formas atípicas) aumentam com o grau do tumor.
6 Todavia, o valor da análise de diferenciação tumoral é limitado, posto que a
7 gradação sozinha não se correlaciona bem com o prognóstico (Kleihues e Eds,
8 2017).

9 Assim, alternativas tais como a análise do padrão de invasão, da
10 fronteira de invasão, da invasão de tecidos específicos (em particular vasos
11 sanguíneos e linfáticos, e nervos) e da transição epitélio-mesênquima, têm sido
12 investigados quanto ao seu valor preditivo de resposta ao tratamento oncológico
13 e de prognóstico (Chang *et al.*, 2010; Dirven *et al.*, 2017; Heerema *et al.*, 2016).

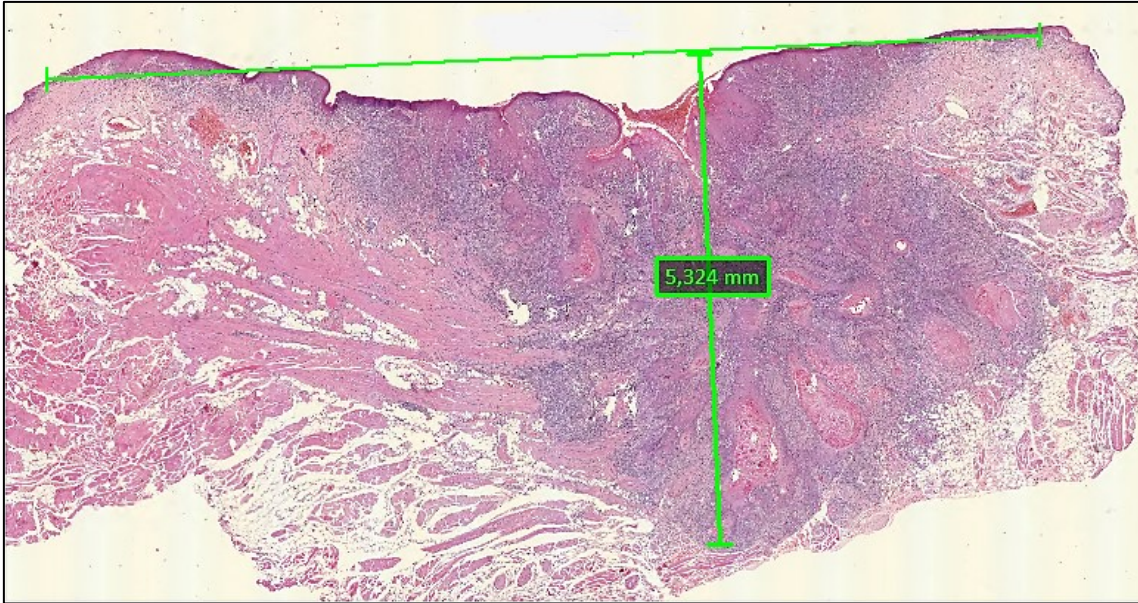
14 Mais recentemente, como apresentado anteriormente, foi
15 recomendado que a determinação da DOI seja incorporada ao estadiamento
16 tumoral e, portanto, seja considerada na definição do tratamento adequado a
17 cada caso. Portanto, no sistema de estadiamento TNM, as classificações T de
18 T1, T2 e T3 depende da maior medida de superfície da lesão e o DOI obtido da
19 biópsia inicial ou após excisão cirúrgica (Mupparapu e Shanti, 2018).
20 Conceitualmente, a DOI representa o crescimento invasivo profundo medido a
21 partir do nível da membrana basal da mucosa normal adjacente mais próxima,
22 onde uma linha perpendicular é estabelecida a partir desse plano para o ponto
23 mais profundo da invasão do tumor (Lydiatt *et al.*, 2017), conforme a Figura 1. É
24 portanto distinta da espessura do tumor, que inclui tanto o componente endofítico
25 quanto o exofítico da lesão. A infiltração de tumores abaixo da membrana basal
26 é o fator crítico para a DOI e sua determinação precisa é muito difícil por exame
27 de imagem (Glastonbury *et al.*, 2018; Lydiatt *et al.*, 2017). O DOI afetará a
28 categoria T, acentuando a distinção entre tumores superficiais ou exofíticos e
29 aqueles que são mais invasivos. Portanto, para cada aumento de 5 mm no DOI,
30 a categoria T aumentará um nível de acordo com o seguinte: ≤ 5 mm; > 5 mm \leq

1 10 mm e > 10 mm, conforme o Quadro 3 (Amin *et al.*, 2017; Denaro, Russi e
2 Merlano, 2018; Dirven *et al.*, 2017; Lydiatt *et al.*, 2017)

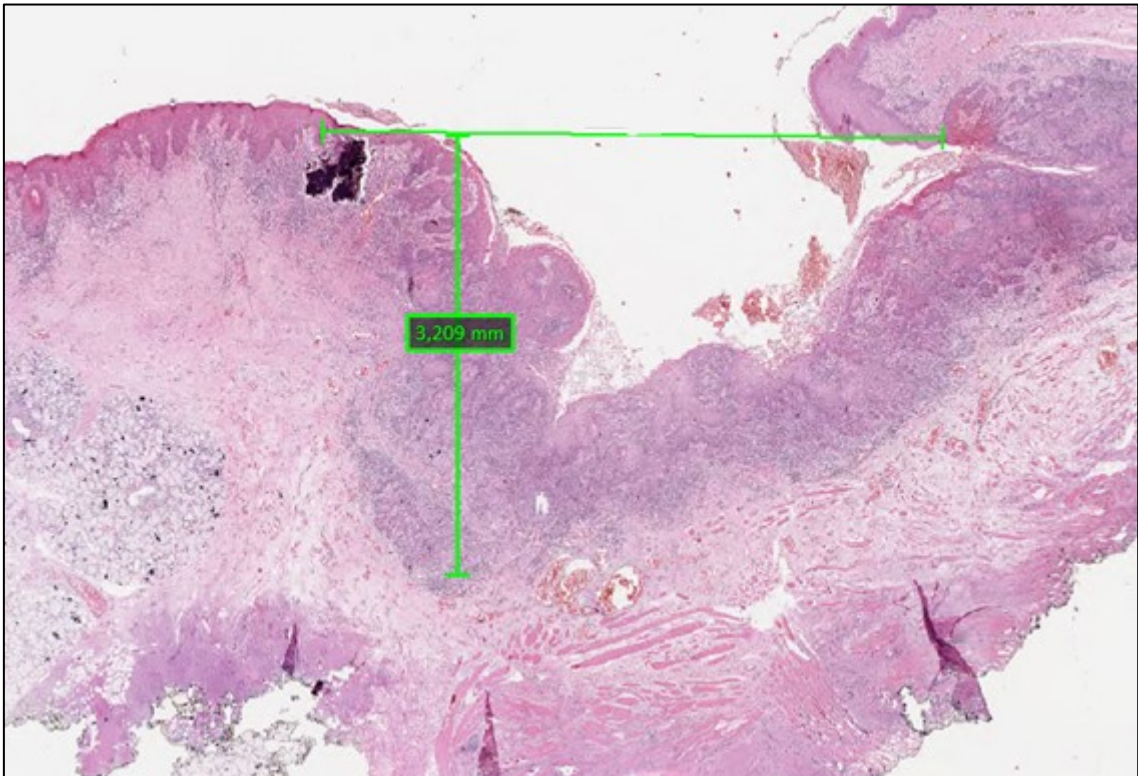
3

4 **Quadro 3** – Classificação câncer de cavidade oral: categoria T de acordo com
5 8° edição (Dirven *et al.*, 2017)

T	Tamanho / DOI
T1	Tamanho ≤ 2cm e DOI ≤ 0,5 cm
T2	Tamanho ≤ 2cm e DOI > 0,5cm mas ≤1cm, ou Tamanho > 2 ≤ 4cm e DOI ≤1cm
T3	Tamanho > 4cm ou DOI > 1cm
T4	Doença localmente avançada, como invasão do osso cortical, músculo extrínseco da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seio maxilar, pele do rosto, espaço mastigatório



1



2

3 Figura 1 - Para medir a profundidade da invasão, estabelece-se uma linha
4 horizontal no nível da membrana basal relativa à mucosa escamosa intacta mais
5 próxima. A maior invasão é medida na área mais profunda do tumor, em ângulo
6 perpendicular à camada basal.

7

1 Padrão de invasão

2 Os sistemas de gradação histopatológica de malignidade para o CEC
3 surgiram com o intuito de fornecer informações adicionais que pudessem
4 explicar o comportamento biológico discrepante de tumores com características
5 clinicamente aparentemente semelhantes, contribuindo para a melhor determinação de
6 prognóstico e sobrevida dos pacientes (Lindenblatt 2012, Anneroth 1987). Broders
7 (1920) foi o primeiro a propor um método para gradação histológica do CEC, com
8 base no grau de diferenciação das células neoplásicas, classificando os tumores
9 em grau I (até 25% das células indiferenciadas), grau II (25-50% das células
10 indiferenciadas), grau III (50-75% das células indiferenciadas) e grau IV (75-
11 100% das células indiferenciadas). De acordo com esse sistema, tumores com
12 grau I ou II apresentavam baixas taxas de recorrência e metástase, enquanto
13 lesões com grau III ou IV exibiam maior tendência ao desenvolvimento de
14 metástases. No entanto, estudos posteriores encontraram falta de associação
15 entre a gradação proposta por Broders (1920) e o prognóstico dos CECs,
16 levando ao desenvolvimento de vários outros sistemas de gradação histológica
17 de malignidade para esta neoplasia, tais como os de Wahi (1971), Lund et al.
18 (1975), Anneroth e Hansen (1984) e Anneroth, Batsakis e Luna (1987). Embora
19 apresentasse importante associação com o prognóstico, o sistema desenvolvido
20 por Anneroth, Batsakis e Luna (1987) apresentava como importante limitação
21 não poder ser realizado em amostras de biópsias incisionais. Com o intuito de
22 superar essa limitação, Bryne et al. (1992) realizou uma modificação,
23 considerando a gradação apenas da área mais invasiva do tumor, denominada
24 front de invasão tumoral (Bhargava, Saigal e Chalise, 2010; Bryne *et al.*,
25 1992; Kane *et al.*, 2006).

26 As características histopatológicas do CEC podem ser diferentes de
27 área para área dentro do mesmo tumor. Há um consenso de que a informação
28 prognóstica mais útil pode ser deduzida a partir da frente invasiva do tumor, onde
29 estão as células mais profundas e supostamente mais agressivas (Brandwein-
30 Gensler *et al.*, 2010; Bryne *et al.*, 1992; Chang *et al.*, 2010)

1 Bryne et al, em 1992 sugeriu o conceito de frente invasiva do tumor,
2 pontuando quanto ao padrão de crescimento do tumor total em quatro categorias
3 (Bryne *et al.*, 1992; Heerema *et al.*, 2016). O padrão de invasão tipo 1 representa
4 invasão tumoral de maneira ampla e com contorno nítido, o tipo 2 representa
5 invasão tumoral com “dedos” largos, ou ilhas grandes de tumores separadas, o
6 tipo 3 representa ilhas invasoras de tumor maior que 15 células por ilha e o tipo
7 4 representa ilhas tumorais invasoras menores que 15 células por ilha, conforme
8 o Quadro 4 e a figura 2 (Chang *et al.*, 2010; Heerema *et al.*, 2016).

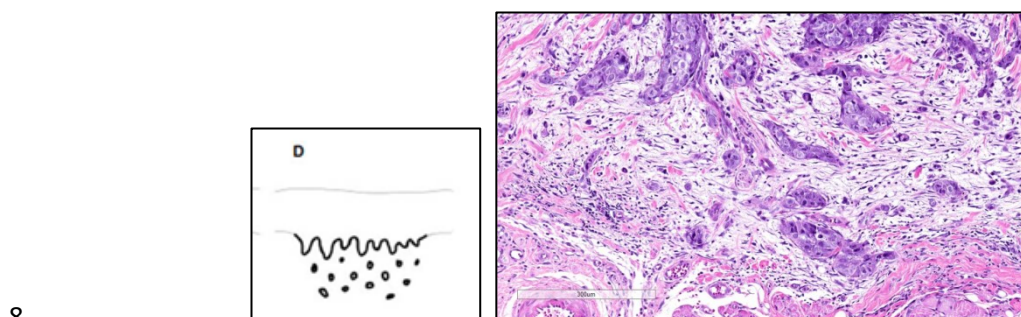
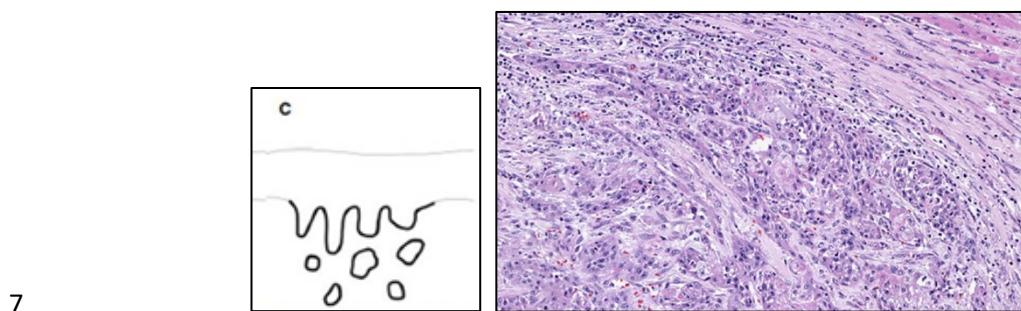
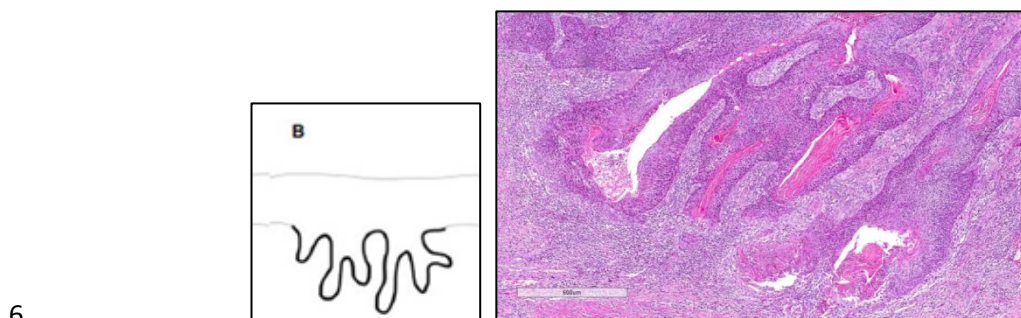
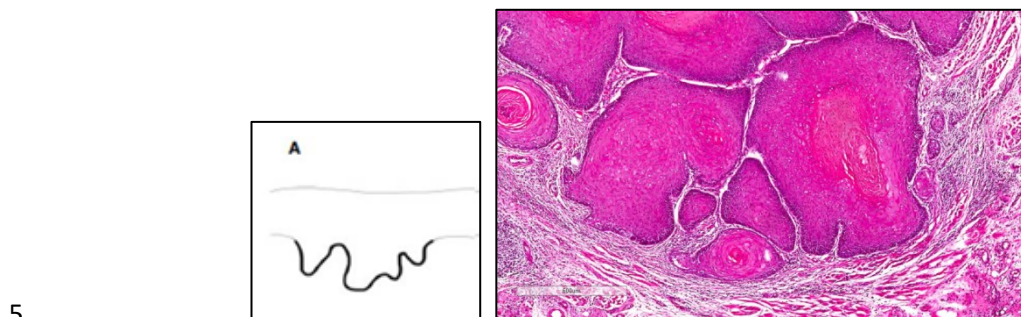
9

10 **Quadro 4** – Classificação histopatológica do padrão de invasão tumoral para o
11 carcinoma de células escamosas de boca (Bryne et al., 1992).

Classificação histológica do padrão de invasão			
1	2	3	4
Expansivo, bem delineado, fronteiras infiltradas	Infiltrativo, composto por cordas sólidas, bandas e / ou fios.	Pequenos grupos ou cordões de células infiltrantes (n > 15)	Dissociação celular acentuada e disseminada em pequenos grupos de células (n < 15) e / ou em células únicas

12

- 1 Figura 2 – Análise do padrão de invasão. Tipo A: expansivo, com bordas
2 infiltradas bem delineadas. Tipo B: bandas e/ou cordões sólidos infiltrantes. Tipo C:
3 pequenos grupos ou cordões de células infiltrantes ($n > 15$). Tipo D: difundida
4 em pequenos grupos de células ($n < 15$) e/ou em células única.



9

1 2- Proposição

2

3 Objetivo Geral:

4 Investigar a relevância de fatores histopatológicos na avaliação da
5 sobrevida de pacientes com CEC oral.

6

7 Objetivos específicos:

8 1 – Selecionar casuística representativa do universo de pacientes com CEC de
9 boca diagnosticados e tratados no Hospital de Clínicas de Uberlândia nos
10 anos de 2007 a 2011, que possua em seus registros hospitalares
11 informações suficientes para verificação de sobrevida global após o
12 tratamento inicial da doença.

13 2 – Avaliar o valor prognóstica da profundidade de invasão em pacientes com
14 CEC de boca, de forma isolada ou incorporada ao parâmetro T do sistema
15 TNM.

16 3 – Avaliar o valor prognóstico do padrão de invasão tumoral em pacientes com
17 CEC de boca.

18

19

4- Material e Método

Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo foi resultado de projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, conforme registro 92036718.9.0000.5152 e parecer 2.762.331¹.

Casuística, amostras para análise, fontes e informações de interesse

Foram definidos como casos de interesse os pacientes com CEC de boca registrados no arquivo do Laboratório de Patologia do Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia, nos anos de 2007 a 2011.

Após rastreamento inicial desses casos, foram recuperadas as lâminas histopatológicas utilizadas para análise diagnóstica e os prontuários médicos dos pacientes (n = 290). Foram então excluídos os casos cujas lâminas não permitiram a mensuração da DOI (n = 214) (por exemplo, devido a fragmentação excessiva da amostra), ou para os quais tenha sido feito registro de invasão de cortical óssea, de seio maxilar ou de pele (n = 31) ou ainda que não possuíam registrados em seus prontuários informações sobre o estadiamento da doença e acompanhamento mínimo por seis meses após o tratamento inicial (n = 22)(exceto em caso de óbito neste período).

A partir dos prontuários dos pacientes que permaneceram no estudo (n = 23), foram então coletadas informações à caracterização da casuística (sexo e idade, localização anatômica dos tumores, e procedimentos terapêuticos), bem como para estudo de sobrevida, considerada em função da situação de cada paciente durante o acompanhamento médico até o limite máximo de cinco anos.

¹ A confirmação de aprovação pode ser consultada no endereço eletrônico <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf;jsessionid=DF31708BD96114BFB0FE1AE68B1EF7A0.server-plataformabrasil-srvjpdf132>.

1 Para tanto, o início de seguimento teve como referência a data da
2 primeira ressecção cirúrgica do tumor ou, para pacientes que não foram
3 inicialmente tratados cirurgicamente, de término de radioterapia ou de terapia
4 sistêmica anti-neoplásica / quimioterapia. A data final de seguimento
5 correspondeu ao óbito do paciente decorrente do avanço do câncer de boca, à
6 perda de seguimento clínico do paciente, ou ao término do acompanhamento 60
7 meses após o primeiro tratamento (63).

8

9 Análise histopatológica

10 As análises histopatológicas foram realizadas em lâminas
11 histopatológicas coradas em hematoxilina e eosina. Todos os casos tiveram seu
12 diagnóstico confirmado mediante revisão segundo os critérios estabelecidos pela
13 Organização Mundial da Saúde (Barnes et al., 2005).

14 As lâminas histopatológicas de cada caso foram analisadas para
15 mensuração da DOI conforme os critérios de (DIRVEN et al., 2017; EBRAHIMI
16 et al., 2014) e do padrão de invasão segundo o proposto por (BRYNE et al.,
17 1992).

18

19 Profundidade de invasão (DOI)

20 A profundidade de invasão foi aferida em conformidade com a
21 orientação do Colégio Americano de Patologistas (CAP, 2017), a partir dos
22 critérios apontados pelo Comitê Americano de Câncer (Amim e Edge, 2017).
23 Para tanto, em um corte histopatológico corado em hematoxilina e eosina,
24 estabeleceu-se inicialmente uma linha horizontal ao nível da membrana basal do
25 epitélio de revestimento da mucosa intacta mais próxima ao tumor; a
26 profundidade de invasão é então aferida a partir de uma “linha de prumo” (linha
27 traçada em ângulo reto) obtida entre aquela linha horizontal até o ponto de
28 invasão mais profunda do tumor, conforme ilustrado na Figura 1. A partir do valor

1 aferido para a DOI, os casos foram então agregados em três grupos, conforme
2 apresentado no Quadro 5.

3

4 **Quadro 5** – Classificação da profundidade de invasão tumoral (Colégio
5 Americano de Patologistas, 2017).

Classificação da profundidade de invasão tumoral	Critério
1 (Invasão superficial)	DOI ≤ 5mm
2 (Invasão moderada)	DOI > 5mm e ≤ 10mm
3 (Invasão profunda)	DOI > 10mm

6

7 **Padrão de invasão tumoral**

8 O padrão de invasão tumoral foi classificado de acordo com o
9 proposto por Bryne et. al 1992 (59). Para tanto, em um corte histopatológico
10 corado em hematoxilina e eosina, na área mais profunda do tumor, verifica-se a
11 organização das células tumorais, classificada conforme apresentado no Quadro
12 6.

13

14 **Quadro 6** – Classificação do padrão de invasão tumoral (Bryne et al., 1992).

Classificação da fronteira de invasão tumoral	Aspecto morfológico da fronteira de invasão tumoral
1	Expansivo, bordas tumorais amplas e bem delimitadas
2	Infiltrativo, feixes, bandas ou cordões sólidos
3	Cordões ou pequenos grupos com mais de 15 células
4	Células individuais ou pequenos grupos com menos de 15 células

15

1 Tabulação de dados e análise estatística

2 A partir da tabulação dos dados, os resultados foram descritos a partir
3 de sua distribuição entre grupos / categorias ou de medidas de tendência central
4 (média ou mediana, acompanhada por desvio-padrão ou variação,
5 respectivamente).

6 Curvas de sobrevida foram construídas segundo o método Kaplan-
7 Meier, e teste univariado de Gehan-Breslow-Wilcoxon foi utilizado para avaliar
8 possíveis variações significativas quando os casos foram agregados segundo a
9 DOI, o padrão de invasão, e o estadiamento clínico pelo sistema TNM, esse
10 considerando-se apenas as informações clínicas ou também a DOI. Em todas as
11 análises, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

12

1 5. Resultados

2 A partir de um universo amostral de 290 casos de CEC de boca
3 registrados entre 2007 e 2011 no Laboratório de Patologia do Hospital
4 Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia, chegou-se à casuística
5 final de 23 pacientes após a aplicação dos critérios de seleção descritos
6 anteriormente.

7 Nesses casos, a média de idade correspondeu a 57 anos, variando
8 de 31 a 81 anos, com amplo predomínio de homens, correspondentes a 69,6%
9 dos casos. As lesões localizavam-se predominantemente em língua (43,5%),
10 seguido por lábio (21,7%), soalho de boca (17,4%), palato (8,7%) e trígono
11 retromolar (4,3%). O tamanho médio das lesões era de 3,8cm, variando entre 1
12 e 10,5cm.

13 Doze pacientes (52,1%) tiveram suas lesões classificadas como T1
14 ou T2, e onze (47,9 %) como T3 ou T4, em qualquer caso sem considerar a DOI.
15 Em relação ao envolvimento de linfonodos, dezesseis (69,6%) pacientes não
16 apresentavam comprometimento, enquanto sete (30,4%) apresentavam
17 linfonodos comprometidos pelo carcinoma. Nenhum paciente foi identificado com
18 metástase à distância no momento do diagnóstico.

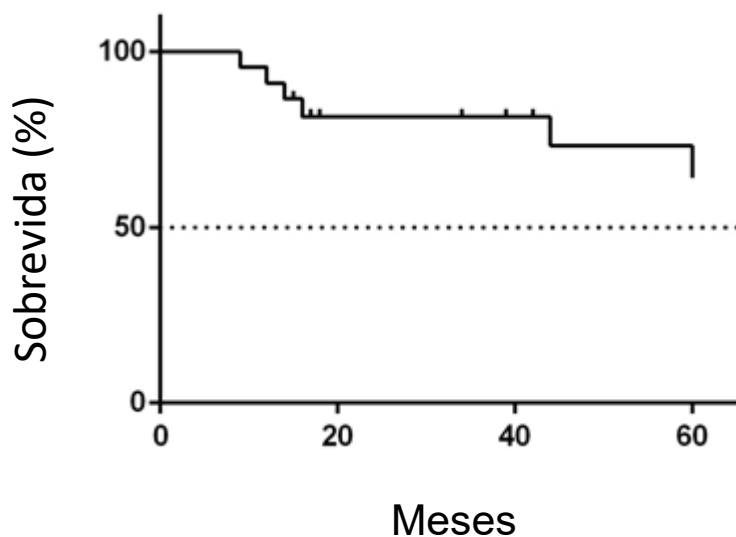
19 A profundidade de invasão tumoral foi, em média de 5,7mm, com
20 desvio-padrão de 5,2mm (variação de 1 a 20mm). Quinze pacientes (65,2%)
21 tiveram a profundidade de invasão de até 5mm (grupo 1), com quatro pacientes
22 (17,4%) apresentando profundidade de invasão maior que 5mm e menor que
23 10mm (grupo 2), e outros 4 (17,4%) tiveram profundidade de invasão maior que
24 10mm. Considerando o padrão de invasão, nove (39,1%) pacientes
25 apresentaram na fronteira de invasão tumoral os padrões morfológicos 1 ou 2,
26 enquanto 14 (60,9%) apresentaram padrão de invasão 3 ou 4.

27 Em relação à sobrevida dos pacientes, seis morreram no período de
28 acompanhamento (26%), fato que ocorreu em média 26 meses após o
29 tratamento inicial, com a maioria deles nos primeiros 18 meses de seguimento.

1 O acompanhamento de dez pacientes foi interrompido antes dos cinco anos após
2 o tratamento inicial, e sete estavam vivos e permaneceram em acompanhamento
3 até o final desse período. A mediana da sobrevida global de todos os casos foi
4 superior a 60 meses, conforme mostra a Figura 3.

5

6 **Figura 3** - Curva de sobrevida global de 23 pacientes com carcinoma de células
7 escamosas de boca.

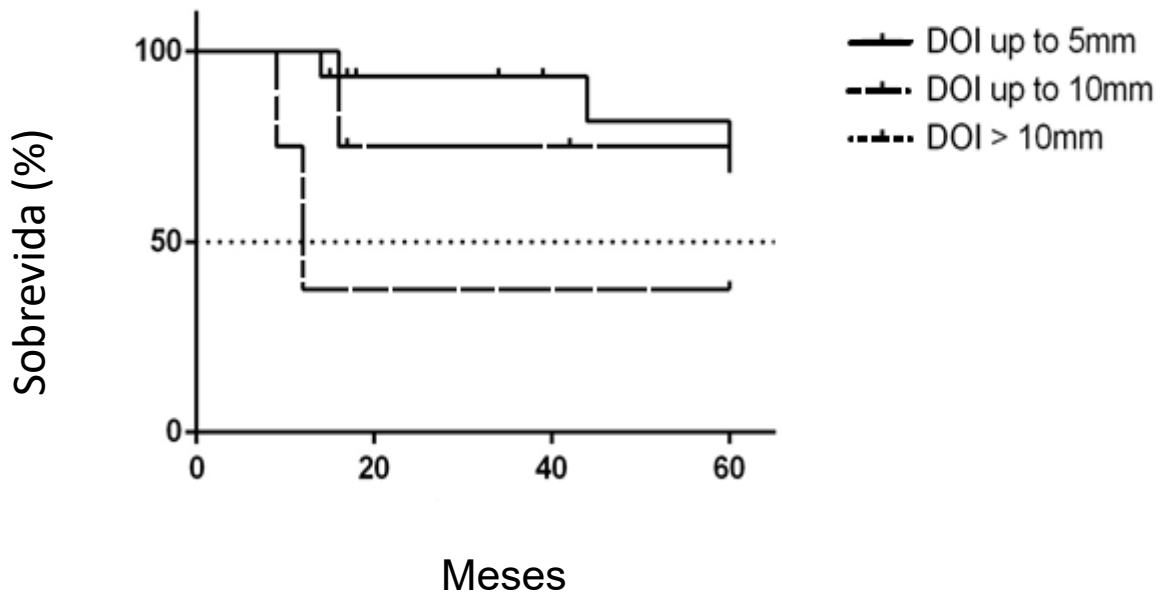


8

9

10 A segregação dos casos segundo o DOI evidenciou pior sobrevida
11 para aqueles com tumores invasores mais profundos, representando uma
12 sobrevida mediana de apenas 12 meses ($p = 0,03$; teste de Gehan-Breslow-
13 Wilcoxon), conforme mostra a Figura 4.

1 **Figura 4** - Sobrevivência de pacientes com carcinoma de células escamosas de
2 boca segregados de acordo com a profundidade de invasão do tumor.



11 Levando em consideração a dimensão clínica do tumor (parâmetro T),
12 doze casos não apresentaram mais de 2cm em seu maior diâmetro (T = 1 ou 2).
13 Incorporação de DOI ofuscou um desses casos (de T = 1 a 3). Embora o T
14 modificado fosse capaz de segregar graficamente a sobrevivência dos casos, como
15 mostra a Figura 5, essa distinção não foi estatisticamente significativa ($p = 0,17$;
16 teste de Gehan-Breslow-Wilcoxon).

17

1 **Figura 5** - Sobrevivência de pacientes com carcinoma epidermóide de boca
2 segregados de acordo com a avaliação modificada do tamanho do tumor (T).

3

4

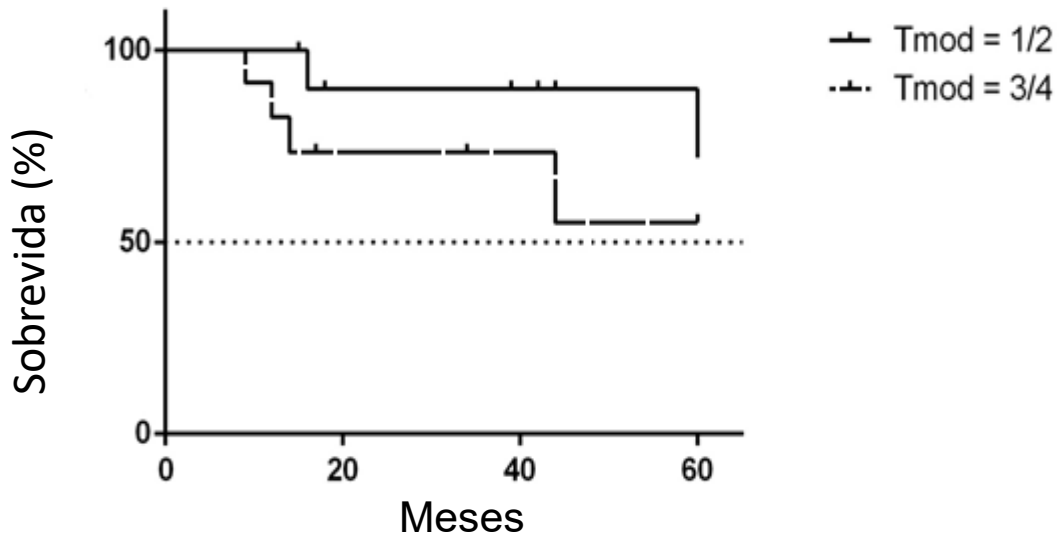
5

6

7

8

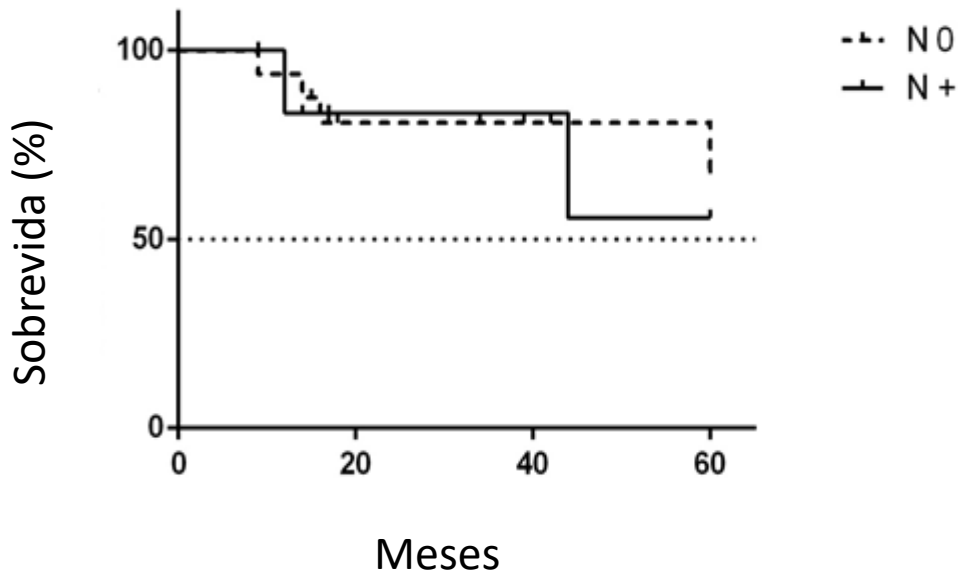
9



11 A sobrevivência não variou quando os casos foram agrupados de acordo
12 com o status de metástase regional, como mostra a Figura 6 ($p = 0,83$, teste de
13 Gehan-Breslow-Wilcoxon).

14

1 **Figura 6** - Sobrevida de pacientes com carcinoma de células escamosas de boca
2 segregados de acordo com o status de metástase regional (N).

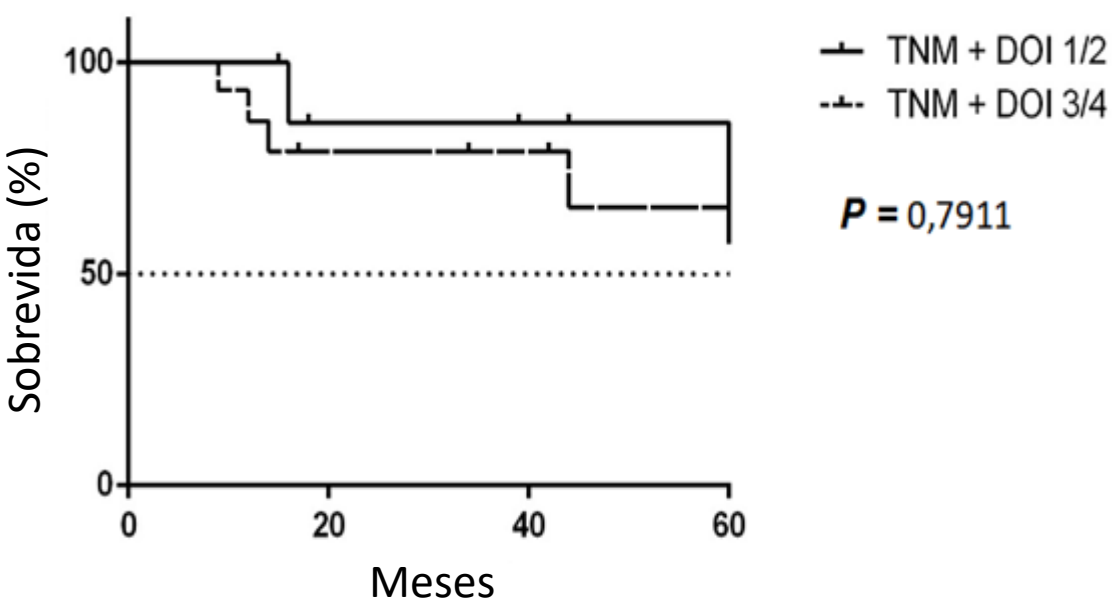
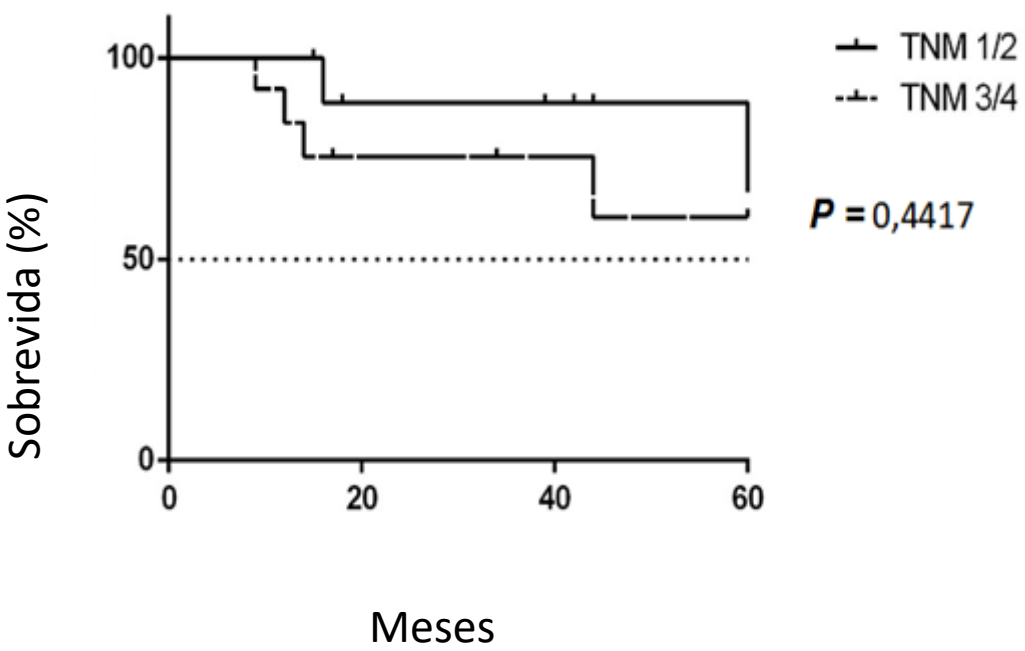


12 O estadiamento final TNM, modificado com DOI, também não foi
13 capaz de fornecer distinção prognóstica significativa dos casos, como mostra a
14 Figura 7 ($p = 0,17$; teste de Gehan-Breslow-Wilcoxon).

15

1 **Figura 7** - Sobrevivência de pacientes com carcinoma epidermóide de boca
2 segregados de acordo com o estadiamento TNM modificado com a avaliação da
3 profundidade de invasão do tumor.

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21



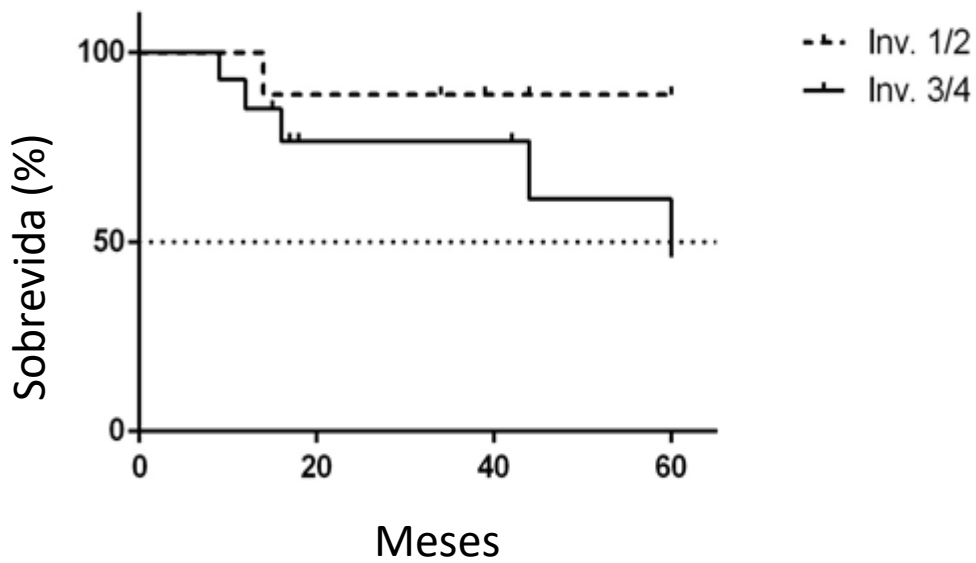
1

2 Finalmente, quando o padrão invasivo foi utilizado para separar os
3 casos em duas categorias (padrões 1 e 2 versus 3 e 4), observou-se que a
4 sobrevida dos casos com padrões de invasão menos agressivos (1 e 2) foi
5 melhor do que aqueles padrões. com células menos coesivas (3 e 4), como
6 mostrado na Figura 8. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente
7 significativa ($p = 0,17$; teste de log-rank).

8

9 **Figura 8** - Sobrevivência de pacientes com carcinoma epidermóide de boca
10 segregados de acordo com o padrão invasivo do tumor.

11



1 6. Discussão

2 A 8ª edição do Manual de Estadiamento do Câncer da AJCC,
3 publicada recentemente, apresenta as maiores mudanças nos critérios
4 diagnósticos para OSCC dentre todas as edições desse sistema, com a adição
5 da profundidade de invasão (DOI) e da extensão extranodal (ENE) aos
6 parâmetros de classificação T e N, respectivamente, para melhorar a precisão
7 prognóstica (Dirven *et al.*, 2017; Ebrahimi, Gil, Amit, Yen, T.-C., *et al.*, 2014;
8 Pentenero, Gandolfo e Carrozzo, 2005; Spiro, R H *et al.*, 1986). O nosso estudo
9 avaliou a inclusão desse primeiro novo parâmetro histopatológico de
10 classificação, e observamos que DOI é um importante preditor de prognóstico,
11 porém apresenta algumas limitações principalmente em sua aplicação, tais como
12 a impossibilidade de avaliação em biópsia incisional para lesões profundas.

13 Vários pesquisadores vinham estudando o significado clínico da
14 profundidade de invasão em pacientes com CEC oral (Amin *et al.*, 2017; Howaldt
15 *et al.*, 1999; O'Brien *et al.*, 2003b). O estudo apontado como mais relevante para
16 esta modificação da classificação TNM foi conduzido pelo International
17 Consortium for Outcome Research (ICOR), publicado em 2014. Foi um estudo
18 retrospectivo de 3149 pacientes com CEC oral de 11 centros de câncer de oito
19 países. O estudo avaliou pacientes com tumores avançados, e a análise da
20 profundidade de invasão foi significativamente associada a pior sobrevida.
21 Foram definidos intervalos de 5mm para T1 e 10mm para T2-T3. Após a inclusão
22 de DOI na classificação T, houve associação significativa entre aumento da DOI
23 e doença mais avançada (Ebrahimi, Gil, Amit, Yen, T.-C., *et al.*, 2014). Nosso
24 estudo considerou o mesmo intervalo de medidas, e embora tumores com
25 profundidade de invasão menor que 5mm ou 10mm não tenham apresentado
26 variação significativa em relação a sobrevida, quando DOI era maior que 10mm
27 observamos sobrevida significativamente menor, com mediana de 12 meses.

28 O novo protocolo de estadiamento para o câncer de boca estabeleceu
29 os pontos de referência de até 5mm para tumores T1, > 5mm e < 10mm para
30 tumores T2, e >10mm para tumores T3 (Denaro, Russi e Merlano, 2018;
31 Mizumachi *et al.*, 2017). Trabalhos mostraram sobrevida em 5 anos de até 95%

1 quando profundidade até 5mm, mas de apenas 30% quando > 10mm (Dirven *et*
2 *al.*, 2017; Matos *et al.*, 2017). Outros estudos relataram maior risco para
3 metástase locorregional e pior prognóstico para uma profundidade tumoral maior
4 que 4mm (Almangush *et al.*, 2018; O'Brien *et al.*, 2003a), enquanto que outros
5 relataram que a taxa de sobrevida apresentou diferenças significativas com um
6 valor de DOI de 9mm (Jung *et al.*, 2009). Vale ressaltar que a invasão maior que
7 5mm acarreta um risco para metástase locorregional e associado com mau
8 prognóstico (Almangush *et al.*, 2018). Em nosso trabalho, a média de DOI foi
9 5,4mm, e quando relacionamos a profundidade de invasão com o TNM, não foi
10 observado diferença significativa em relação ao TNM sozinho, diferentemente do
11 que é observado na literatura, em que estudos mostraram que em média 21%
12 dos pacientes recebem um aumento na classificação T (Dirven *et al.*, 2017;
13 Mascitti *et al.*, 2018; Matos *et al.*, 2014).

14 Importante destacar que a literatura apresenta definições variáveis de
15 DOI e também de espessura do tumor, que por vezes se confundem (Moore, C,
16 Kuhns e Greenberg, 1986; Pentenero, Gandolfo e Carrozzo, 2005). A AJCC
17 define DOI como a distância perpendicular a região da membrana basal até o
18 ponto mais profundo do tumor em milímetros. Assim, essa medida leva em
19 consideração apenas o componente infiltrativo do tumor (AJCC). Espessura
20 tumoral é conceituada como a distância perpendicular entre o ponto mais alto da
21 superfície do tumor até o ponto mais profundo do tumor em milímetros. A
22 medição da espessura do tumor considera tanto o componente exofítico quanto
23 o infiltrativo do tumor (Dirven *et al.*, 2017; Matos *et al.*, 2014). De forma geral,
24 tumores ulcerados (endofíticos) apresentarão maior profundidade de invasão do
25 que espessura total, visto que a superfície do tumor estará abaixo do nível do
26 horizonte da superfície da mucosa, enquanto tumores exofíticos podem ser
27 espessos mas se apresentarem pouco invasivos (Ebrahimi, Gil, Amit, Yen, T.-C.,
28 *et al.*, 2014; Gonzalez-Moles *et al.*, 2002; Huang e O'Sullivan, 2017; Pentenero,
29 Gandolfo e Carrozzo, 2005). Entretanto, a literatura descreve trabalhos em que
30 tanto a profundidade de invasão quanto a espessura foram relatadas, e o
31 desempenho de estadiamento T, de acordo com o novo sistema, é quase
32 idêntico, independentemente de qual medida usada. Por isso, parece razoável

1 usar a espessura como um substituto quando os dados do DOI estão em falta
2 nas análises de sobrevida (Dirven *et al.*, 2017; Matos *et al.*, 2017). No entanto,
3 como no nosso estudo o período de análise das amostras foi posterior à
4 publicação da 8ª edição, não tivemos dificuldade em estabelecer o critério para
5 medição. Utilizamos como referência a junção entre uma linha na membrana
6 basal e a perpendicular ao ponto mais profundo conforme proposto por Moore *et*
7 *al.* 1986, porém uma das limitações encontrada foi a falta de parâmetros para
8 realização das medidas nas lâminas, tal como ocorre com a fragmentação da
9 lesão e com a ausência do limite com a mucosa adjacente ou da área mais
10 profunda do tumor. Para que a DOI possa ser satisfatoriamente aferida
11 plenamente, a amostra tecidual deve apresentar extensão suficiente,
12 englobando os limites laterais e o limite mais profundo da neoplasia. Tal requisito
13 dificulta sobremaneira a avaliação desse parâmetro em biópsias incisionais, no
14 caso de lesões com invasão mais profunda (Mupparapu e Shanti, 2018). Não
15 apenas o procedimento cirúrgico é relevante como também o preparo
16 laboratorial da peça cirúrgica é fundamental para a avaliação da profundidade
17 de invasão, visto que a secção macroscópica da peça cirúrgica deve produzir um
18 fragmento representativo, resultando idealmente em corte histológico que
19 contenha todos os limites tumorais necessários para a avaliação da DOI. Ainda
20 assim, amostras com pelo menos um dos limites laterais do tumor permitem a
21 aferição da DOI, desde que seja possível inferir o horizonte da mucosa. Da
22 mesma forma, amostras que não apresentem o verdadeiro limite profundo da
23 neoplasia também podem ser avaliadas desde que contemplem espessura
24 mínima discretamente superior a 10mm – limite para segregar tumores mais
25 profundos (AJCC, 2017).

26 A profundidade do tumor é um preditor mais consistente de metástase
27 nodal do que o diâmetro da superfície (Jadhav e Gupta, 2013; Moore, C, Kuhns
28 e Greenberg, 1986) A literatura mostra que grupos em que a profundidade do
29 tumor excedeu a 5mm, apresentam taxa metastática de 64,7%, em contraste, a
30 profundidade menor que 5mm, a incidência de metástase cervical foi de apenas
31 5,9% (Jadhav e Gupta, 2013). Entretanto, o presente trabalho mostrou que 13%
32 dos pacientes com DOI > 5mm apresentaram metástase cervical, e 18% dos

1 casos de DOI < 5mm apresentaram comprometimento de linfonodos, fato que
2 destaca aparente falta de associação entre invasão e metástase tumoral.

3 O tamanho do tumor e as extensões determinam o estadiamento
4 clínico e patológico do tumor. Clinicamente, a dimensão do tumor é o diâmetro
5 máximo da superfície da neoplasia, e patologicamente, é a medida transversal
6 máxima do tumor (Amin *et al.*, 2017; Pollaers *et al.*, 2018). Estudos afirmam que
7 84% dos pacientes com diâmetro tumoral menor que 2cm apresentam uma
8 sobrevida livre de doença de 3 anos, em comparação com 52% dos pacientes
9 com tumores maiores que 2cm de diâmetro (Jadhav e Gupta, 2013; Moore,
10 Condict, Kuhns e Greenberg, 1986). Neste trabalho, quando analisamos os o
11 tamanho da lesão (T), a taxa de sobrevida foi aproximadamente 80% e 48% para
12 tumores T1/T2 e T3/T4 respectivamente após 60 meses de acompanhamento.

13 A classificação dos tumores pelo sistema TNM começou em 1977
14 (Lydiatt *et al.*, 2017; Matos *et al.*, 2017). Antes disso, já nas primeiras décadas
15 do século XIX, era conhecida a existência de variação de agressividade dentro
16 de um mesmo tipo histopatológico de tumor maligno. Observava-se que a
17 aparência microscópica do tumor possuía associação positiva com sua
18 agressividade do tumor. Em função disso, muitos modelos prognósticos foram
19 desenvolvidos para prever o comportamento biológico do CEC a partir de seu
20 aspecto histopatológico (Bhargava, Saigal e Chalishazar, 2010). Bryne et al, 1992
21 modificaram o sistema de graduação de que já existente e desenvolveram um
22 sistema de graduação de malignidade focando na frente invasiva do tumor.
23 Estudos relatam uma correlação direta entre o escore dado a área mais invasiva
24 do tumor ao pior prognostico (Almangush *et al.*, 2018; Bryne *et al.*, 1992; Lydiatt
25 *et al.*, 2017). Em nosso trabalho, avaliamos o padrão de invasão, e foi observado
26 que o grupo que apresentava células menos agressivas mostrou uma sobrevida
27 maior que o grupo com padrão celular na frente de invasão mais agressivo,
28 entretanto esses resultados não foram estatisticamente significativos,
29 diferentemente do que podemos observar em alguns estudos em que o escore
30 obtido após avaliação desse padrão de invasão determinar informações de
31 prognóstico (Bryne *et al.*, 1992; Chang *et al.*, 2010).

1 Verifica-se que a casuística abordada no presente estudo refletiu com
2 clareza o perfil clínico-patológico do CEC de boca, que quase invariavelmente é
3 mais comum em homens adultos e idosos, surgindo como lesões em língua e
4 lábio inferior, com proporção alta mas não predominante de pacientes com
5 metástases regionais e raros casos de metástases à distância no momento do
6 diagnóstico (Dirven *et al.*, 2017; Mascitti *et al.*, 2018; Pollaers *et al.*, 2018). São
7 predominantes também o relato de sobrevida mediana acima de cinco anos de
8 acompanhamento (Cramer *et al.*, 2018; Dirven *et al.*, 2017; Faisal *et al.*, 2018;
9 Jain *et al.*, 2018).

10 Entretanto, tiveram algumas limitações durante o trabalho, como
11 ausência de lâminas, a não definição de parâmetros e limites para determinação
12 de DOI, ausência de prontuários e conseqüentemente falta de informações
13 clínicas e de segmento de cada paciente, o que resultou em um número amostral
14 pequeno. Quanto a extensão extranodal, outra modificação do novo manual de
15 estadiamento, não foram avaliados, por não ser o objetivo do trabalho, e que
16 provavelmente diminuiria mais a quantidade de amostras.

17 No geral, este trabalho corrobora a associação de maior profundidade
18 de invasão tumoral e pior prognóstico para pacientes com CEC de boca, todavia
19 destaca que sua incorporação ao parâmetro T do sistema TNM não
20 necessariamente resulta em melhor distinção dos pacientes quanto à sobrevida.
21 Considerando que a aferição da DOI torna necessário maior tempo para que seja
22 estabelecido o estadiamento final de cada caso, estudos adicionais são
23 necessários para determinar com melhor precisão a eficiência do novo sistema
24 de estadiamento proposto pela AJCC.

25

26 **Conclusão**

27 No presente estudo, foi possível observar que pacientes que
28 apresentavam profundidade de invasão acima de 10mm de invasão tiveram uma
29 sobrevida pior, e conseqüentemente um pior prognóstico, entretanto, os

1 resultados não foram estatisticamente significantes provavelmente devido o
2 tamanho da amostra obtida.

3 A aplicação desse parâmetro no critério T do sistema TNM não
4 produziu informações relevantes sobre a sobrevida do paciente.

5

1 Referências

- 2 AKBULUT, N. *et al.* Delayed diagnosis of oral squamous cell carcinoma: A case
3 series. **Journal of Medical Case Reports**, v. 5, n. 291, p. 2–5, 2011.
4 <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-291>
- 5 ALGAZI, A. P.; GRANDIS, J. R. A watershed year for improvements in treatment?
6 **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 2, p. 76–78, 6 fev. 2017.
7 <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.196>
- 8 ALMANGUSH, A. *et al.* Small oral tongue cancers (≤ 4 cm in diameter) with
9 clinically negative neck: from the 7th to the 8th edition of the American Joint
10 Committee on Cancer. **Virchows Archiv**, v. 473, n. 4, p. 481–487, 2018.
11 <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2417-y>
- 12 “AMERICAN JOINT COMMITTEE FOR CANCER STAGING AND END-
13 RESULTS REPORTING”. Manual for Staging of Cancer 1977. v. 1, p. 153–158,
14 1977.
- 15 AMIN, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing
16 to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to
17 cancer staging. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99,
18 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
- 19 AMIT, M. *et al.* Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell
20 carcinoma: An international collaborative study. **Cancer**, v. 119, n. 24, p. 4242–
21 4248, 2013. <https://doi.org/10.1002/cncr.28357>
- 22 ANG, K. K. *et al.* Human Papillomavirus and Survival of Patients with
23 Oropharyngeal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 1, p. 24–
24 35, jul. 2010.
- 25 ARGIRIS, A. *et al.* Head and neck cancer. **Lancet (London, England)**, v. 371,
26 n. 9625, p. 1695–709, 2008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60728-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60728-X)
- 27 BAGAN, J.; SARRION, G.; JIMENEZ, Y. Oral cancer: Clinical features. **Oral**

1 **Oncology**, v. 46, n. 6, p. 414–417, jun. 2010.
2 <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.009>

3 BANIPAL, R. *et al.* Carcinoma base of tongue: Single institution 15 year
4 experiences. **Indian Journal of Cancer**, v. 49, n. 2, p. 218, 2012.
5 <https://doi.org/10.4103/0019-509X.102867>

6 BARNES, L. *et al.* Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. **WHO**
7 **Classification of Tumour**, n. 9, p. 163–175, 2005.

8 BATISTA, A. C. *et al.* Distinctive clinical and microscopic features of squamous
9 cell carcinoma of oral cavity and lip. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral**
10 **Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 109, n. 3, p. e74–e79, mar.
11 2010. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.034>

12 BHARGAVA, A.; SAIGAL, S.; CHALISHAZAR, M. Systems In Oral Squamous
13 Cell Carcinoma : A Review. **Journal Internacional Oral Health**, v. 2, n. 4, p. 1–
14 10, 2010.

15 BRANDWEIN-GENSLER, M. *et al.* Validation of the Histologic Risk Model in a
16 New Cohort of Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **The**
17 **American Journal of Surgical Pathology**, p. 1, abr. 2010.
18 <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d95c37>

19 BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence
20 and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal**
21 **for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

22 BRYNE, M. *et al.* Malignancy grading of the deep invasive margins of oral
23 squamous cell carcinomas has high prognostic value. **The Journal of**
24 **Pathology**, v. 166, n. 4, p. 375–381, abr. 1992.
25 <https://doi.org/10.1002/path.1711660409>

26 CAMPION, A. C. O. V. LE *et al.* Low Survival Rates of Oral and Oropharyngeal
27 Squamous Cell Carcinoma. **International Journal of Dentistry**, v. 2017, 2017.
28 <https://doi.org/10.1155/2017/5815493>

- 1 CASTRO RIBEIRO LINDENBLATT, R. DE *et al.* Oral squamous cell carcinoma
2 grading systems - Analysis of the best survival predictor. **Journal of Oral**
3 **Pathology and Medicine**, v. 41, n. 1, p. 34–39, 2012. [https://doi.org/10.1111/j.1600-](https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01068.x)
4 [0714.2011.01068.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01068.x)
- 5 CHANG, Y. C. *et al.* Invasive pattern grading score designed as an independent
6 prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma. **Histopathology**, v. 57, n.
7 2, p. 295–303, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03616.x>
- 8 CHINN, S. B.; MYERS, J. N. Oral Cavity Carcinoma: Current Management,
9 Controversies, and Future Directions. **Journal of clinical oncology : official**
10 **journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 33, n. 29, p. 3269–
11 76, 10 out. 2015. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2929>
- 12 CRAMER, J. D. *et al.* Validation of the eighth edition American Joint Committee
13 on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal
14 cancer. **Head and Neck**, v. 40, n. 3, p. 457–466, 2018.
15 <https://doi.org/10.1002/hed.24974>
- 16 DENARO, N.; RUSSI, E. G.; MERLANO, M. C. Pros and Cons of the New Edition
17 of TNM Classification of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Oncology**
18 **(Switzerland)**, v. 95, n. 4, p. 202–210, 2018. <https://doi.org/10.1159/000490415>
- 19 DENG, H.; SAMBROOK, P.; LOGAN, R. The treatment of oral cancer: an
20 overview for dental professionals. **Australian Dental Journal**, v. 56, n. 3, p. 244–
21 252, set. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01349.x>
- 22 DIRVEN, R. *et al.* Tumor thickness versus depth of invasion – Analysis of the 8th
23 edition American Joint Committee on Cancer Staging for oral cancer. **Oral**
24 **Oncology**, v. 74, n. May, p. 30–33, 2017.
25 <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.09.007>
- 26 EBRAHIMI, A.; GIL, Z.; AMIT, M.; YEN, T. C.; *et al.* Primary tumor staging for oral
27 cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: An
28 international multicenter retrospective study. **JAMA Otolaryngology - Head and**
29 **Neck Surgery**, v. 140, n. 12, p. 1138–1148, 2014.

- 1 <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1548>
- 2 EBRAHIMI, A.; GIL, Z.; AMIT, M.; YEN, T.-C.; *et al.* Primary Tumor Staging for
3 Oral Cancer and a Proposed Modification Incorporating Depth of Invasion. **JAMA**
4 **Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 140, n. 12, p. 1138, 1 dez. 2014.
5 <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1548>
- 6 ESKIIZMIR, G. *et al.* Stage is a prognostic factor for surgically treated patients
7 with early-stage lip cancer for whom a ‘wait and see’ policy in terms of neck status
8 has been implemented. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 131, n. 10,
9 p. 889–894, 15 out. 2017. <https://doi.org/10.1017/S0022215117001669>
- 10 FAISAL, M. *et al.* Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal
11 metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral
12 tongue (ESSCOT). **PLoS ONE**, v. 13, n. 8, p. 1–10, 2018.
13 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202632>
- 14 FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods
15 and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v.
16 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- 17 FRARE, J. C. *et al.* Histopathological grading systems analysis of oral squamous
18 cell carcinomas of young patients. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia**
19 **Bucal**, v. 21, n. 3, p. e285–e298, 2016. <https://doi.org/10.4317/medoral.20953>
- 20 GILLISON, M. L. *et al.* Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head
21 and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n.
22 29, p. 3235–3242, 10 out. 2015. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>
- 23 GLASTONBURY, C. . *et al.* Setting the Stage for 2018 : How the Changes in the
24 American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer. p. 1–7,
25 2018.
- 26 GONZALEZ-MOLES, M. A. *et al.* Importance of tumour thickness measurement
27 in prognosis of tongue cancer. **Oral oncology**, v. 38, n. 4, p. 394–7, jun. 2002.
28 [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00081-1](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00081-1)

- 1 GOSPODAROWICZ, M. K. *et al.* The Process for Continuous Improvement of the
2 TNM Classification. **Cancer**, v. 100, n. 1, p. 1–5, 2004.
3 <https://doi.org/10.1002/cncr.11898>
- 4 GROOME, P. A. *et al.* A comparison of published head and neck stage groupings
5 in carcinomas of the oral cavity. **Head & neck**, v. 23, n. 8, p. 613–24, ago. 2001.
6 <https://doi.org/10.1002/hed.1087>
- 7 HÄYRY, V. *et al.* Rapid nodal staging of head and neck cancer surgical
8 specimens with flow cytometric analysis. **British Journal of Cancer**, v. 118, n.
9 3, p. 421–427, 2018. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.408>
- 10 HEEREMA, M. G. J. *et al.* Reproducibility and prognostic value of pattern of
11 invasion scoring in low-stage oral squamous cell carcinoma. **Histopathology**, v.
12 68, n. 3, p. 388–397, 2016. <https://doi.org/10.1111/his.12754>
- 13 HENNESSEY, P. T.; WESTRA, W. H.; CALIFANO, J. A. Human Papillomavirus
14 and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Recent Evidence and Clinical
15 Implications. **Journal of Dental Research**, v. 88, n. 4, p. 300–306, 30 abr. 2009.
16 <https://doi.org/10.1177/0022034509333371>
- 17 HOWALDT, H. P. *et al.* Proposal for modification of the TNM staging classification
18 for cancer of the oral cavity. DOSAK. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery :**
19 **official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial**
20 **Surgery**, v. 27, n. 5, p. 275–88, out. 1999. <https://doi.org/10.1054/jcms.1999.0070>
- 21 HUANG, S. H.; O’SULLIVAN, B. Overview of the 8th Edition TNM Classification
22 for Head and Neck Cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 18, n.
23 7, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0484-y>
- 24 JADHAV, K. B.; GUPTA, N. Clinicopathological prognostic implicators of oral
25 squamous cell carcinoma: Need to understand and revise. **North American**
26 **Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 12, p. 671–679, 2013.
27 <https://doi.org/10.4103/1947-2714.123239>
- 28 JAIN, D. *et al.* Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American

- 1 Joint Committee on Cancer pT and pN Classifications as Predictors of Survival
2 in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. **American Journal of Clinical**
3 **Pathology**, p. 1–10, 2018.
- 4 JUNG, J. *et al.* Significant invasion depth of early oral tongue cancer originated
5 from the lateral border to predict regional metastases and prognosis.
6 **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 6, p. 653–
7 660, jun. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.01.004>
- 8 KANE, S. V. *et al.* Depth of invasion is the most significant histological predictor
9 of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of
10 the oral cavity. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 32, n. 7, p.
11 795–803, set. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.05.004>
- 12 KING, A. D. *et al.* Head and Neck Imaging Radiology Necrosis in Metastatic Neck
13 Nodes: Diagnostic Accuracy of CT, MR Imaging, and US. 1. 2004.
14 <https://doi.org/10.1148/radiol.2303030157>
- 15 KINGDOM, U. *et al.* HHS Public Access. v. 21, n. 2, p. 129–139, 2017.
- 16 KLEIHUES, P.; EDS, C. W. K. **World Health Organization Classification of**
17 **Tumours**. [s.l.: s.n.].
- 18 LI, C. C. *et al.* Oral Cancer: Genetics and the Role of Precision Medicine. **Dental**
19 **Clinics of North America**, v. 62, n. 1, p. 29–46, 2018.
20 <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.002>
- 21 LYDIATT, W. *et al.* Head and Neck Cancers-Major changes in the American Joint
22 Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. **CA Cancer J Clin**,
23 v. 67, n. 2, p. 122–137, 2017. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>
- 24 MASCITTI, M. *et al.* 7th vs 8th edition of AJCC staging system: any improvement
25 for patients with squamous cell carcinoma of the tongue? **Oral Surgery, Oral**
26 **Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 126, n. 5, p. 415–423, 2018.
27 <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.07.052>

- 1 MATOS, L. L. *et al.* External validation of the AJCC Cancer Staging Manual, 8th
2 edition, in an independent cohort of oral cancer patients. **Oral Oncology**, v. 71,
3 p. 47–53, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.05.020>
- 4 MATOS, L. L. DE *et al.* Tumor thickness as a predictive factor of lymph node
5 metastasis and disease recurrence in T1N0 and T2N0 squamous cell carcinoma
6 of the oral tongue. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral**
7 **Radiology**, v. 118, n. 2, p. 209–217, ago. 2014.
8 <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.03.023>
- 9 MES, S. W. *et al.* Prognostic modeling of oral cancer by gene profiles and
10 clinicopathological co-variables. **Oncotarget**, v. 8, n. 35, p. 59312–59323, 2017.
11 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19576>
- 12 MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Classificação de Tumores Malignos**. [s.l.: s.n.].
- 13 MIZUMACHI, T. *et al.* Confirmation of the eighth edition of the AJCC/UICC TNM
14 staging system for HPV-mediated oropharyngeal cancer in Japan. **International**
15 **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 682–689, 2017.
16 <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1107-0>
- 17 MONTERO, P. H.; PATEL, S. G. Cancer of the Oral Cavity. **Surgical Oncology**
18 **Clinics of North America**, v. 24, n. 3, p. 491–508, 2015.
19 <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- 20 MOORE, C.; KUHNS, J. G.; GREENBERG, R. A. Thickness as Prognostic Aid in
21 Upper Aerodigestive Tract Cancer. **Archives of Surgery**, v. 121, n. 12, p. 1410–
22 1414, 1986. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1986.01400120060009>
- 23 MOORE, C.; KUHNS, J. G.; GREENBERG, R. A. Thickness as prognostic aid in
24 upper aerodigestive tract cancer. **Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)**, v.
25 121, n. 12, p. 1410–4, dez. 1986.
26 <https://doi.org/10.1001/archsurg.1986.01400120060009>
- 27 MUPPARAPU, M.; SHANTI, R. M. Evaluation and Staging of Oral Cancer. **Dental**
28 **Clinics of North America**, v. 62, n. 1, p. 47–58, 2018.

- 1 <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.003>
- 2 NEVILLE, DAMM, ALLEN, B. **patologia oral e maxilofacial**. [s.l: s.n.].
- 3 NG, J. H. *et al.* Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the
4 tongue: A global study. **Head & Neck**, v. 39, n. 2, p. 297–304, fev. 2017.
5 <https://doi.org/10.1002/hed.24589>
- 6 NUYTS, S. Defining the target for radiotherapy of head and neck cancer. p. 50–
7 55, 2007. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.9009>
- 8 O'BRIEN, C. J. *et al.* Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral
9 cavity cancer - But what thickness? **Head and Neck**, v. 25, n. 11, p. 937–945,
10 2003a. <https://doi.org/10.1002/hed.10324>
- 11 _____. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer?but
12 what thickness? **Head & Neck**, v. 25, n. 11, p. 937–945, nov. 2003b.
13 <https://doi.org/10.1002/hed.10324>
- 14 PANKAU, T. *et al.* 3D model-based documentation with the Tumor Therapy
15 Manager (TTM) improves TNM staging of head and neck tumor patients.
16 **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, v. 10,
17 n. 10, p. 1617–1624, 2015. <https://doi.org/10.1007/s11548-014-1131-8>
- 18 PENTENERO, M.; GANDOLFO, S.; CARROZZO, M. Importance of tumor
19 thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral
20 squamous cell carcinoma: A review of the literature. **Head & Neck**, v. 27, n. 12,
21 p. 1080–1091, dez. 2005. <https://doi.org/10.1002/hed.20275>
- 22 POLLAERS, K. *et al.* AJCC 8th Edition oral cavity squamous cell carcinoma
23 staging – Is it an improvement on the AJCC 7th Edition? **Oral Oncology**, v. 82,
24 n. February, p. 23–28, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.04.018>
- 25 SCHMITZ, S. *et al.* Targeted therapies for squamous cell carcinoma of the head
26 and neck: Current knowledge and future directions. **Cancer Treatment Reviews**,
27 v. 40, n. 3, p. 390–404, abr. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.09.007>

- 1 SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer**
2 **Journal for Clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7–30, jan. 2016.
3 <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- 4 SOBIN, L. H. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors.
5 **Cancer**, v. 91, n. 8 Suppl, p. 1589–92, 15 abr. 2001. [https://doi.org/10.1002/1097-](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1589::AID-CNCR1170>3.0.CO;2-K)
6 [0142\(20010415\)91:8+<1589::AID-CNCR1170>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010415)91:8+<1589::AID-CNCR1170>3.0.CO;2-K)
- 7 SPIRO, R. H. *et al.* Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma
8 confined to the tongue and floor of the mouth. **The American Journal of**
9 **Surgery**, v. 152, n. 4, p. 345–350, 1986. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90302-](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90302-8)
10 [8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90302-8)
- 11 SPIRO, R. H. *et al.* Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma
12 confined to the tongue and floor of the mouth. **American journal of surgery**, v.
13 152, n. 4, p. 345–50, out. 1986. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90302-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90302-8)
- 14 SQUIER, C. A. *et al.* Effect of menthol on the penetration of tobacco carcinogens
15 and nicotine across porcine oral mucosa ex vivo. v. 12, n. 7, p. 763–767, 2010.
16 <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq084>
- 17 TNM, T. *et al.* TNM History , Evolution and Milestones. p. 1–2, 1987.
- 18 WAAL, I. VAN DER *et al.* Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?
19 **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 16, n. 3, p. e300-5, 1 maio
20 2011. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e300>
- 21 WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; WAAL, I. VAN DER.
22 Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral
23 mucosa. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 36, n. 10, p. 575–580, 26
24 jul. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>
- 25 YAMAMOTO, N. *et al.* A 5-year Activity Report from the Oral Cancer Center,
26 Tokyo Dental College. **Bull Tokyo Dent Coll**, v. 54, n. 4, p. 265–273, 2013.
27 <https://doi.org/10.2209/tdcpublication.54.265>
- 28 ZHAO, D. *et al.* Human Papillomavirus as an Independent Predictor in Oral

1 Squamous Cell Cancer. **International Journal of Oral Science**, v. 1, n. 3, p.
2 119–125, set. 2009. <https://doi.org/10.4248/IJOS.09015>

3

4

1 **Anexo 1 – Dados individuais dos 23 pacientes incluídos no presente estudo.**

Caso	Sobrevida (meses)	Último registro	Padrão de invasão	DOI (mm)	T
1	39	Vivo	0	5	2
2	60	Vivo	1	2	2
3	60	Vivo	1	1	1
4	60	Vivo	0	3	2
5	42	Vivo	1	8	2
6	15	Vivo	1	1	2
7	60	Vivo	1	2.5	2
8	34	Vivo	0	1	4
9	9	Vivo	1	20	4
10	18	Vivo	1	3	1
11	44	Vivo	0	2.5	1
12	14	Vivo	0	1.8	3
13	17	Vivo	1	4	3
14	60	Vivo	0	4	3
15	60	Vivo	0	13	1
16	60	Vivo	0	6	4
17	17	Vivo	1	7	4
18	44	Óbito	1	4	3
19	9	Óbito	1	19	4
20	60	Óbito	1	4	1
21	14	Óbito	0	4	4
22	16	Óbito	1	5.5	2
23	12	Óbito	1	10	3

2