



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

THAYANA KARLA GUERRA DOS SANTOS

**PARÂMETROS CLÍNICO-MORFÓLOGICOS DO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL
EM PACIENTES JOVENS**

**CAMPINA GRANDE/PB
SETEMBRO – 2013**

THAYANA KARLA GUERRA DOS SANTOS

**PARÂMETROS CLÍNICO-MORFÓLOGICOS DO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL
EM PACIENTES JOVENS**

*Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), como
parte dos requisitos para obtenção do título de
bacharel em Odontologia.*

Aluna:Thayana Karla Guerra dos Santos

Orientadora:Prof^a. Dr^a. Pollianna Muniz Alves

CAMPINA GRANDE/PB
SETEMBRO – 2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S237p Santos, Thayana Karla Guerra dos.
Parâmetros clínico-morfológico do carcinoma de células escamosas oral em pacientes jovens [manuscrito] / Thayana Karla Guerra dos Santos. – 2013.
59 f. : il. color.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2013.

“Orientação: Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves, Departamento de Odontologia”.

1. Saúde bucal. 2. Carcinoma. 3. Oncologia. I. Título.

21. ed. CDD 617.63

THAYANA KARLA GUERRA DOS SANTOS

**PARÂMETROS CLÍNICO-MORFÓLOGICOS DO
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL
EM PACIENTES JOVENS**

DATA DA APROVAÇÃO: 02/09/13

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a. Dr.^a. Daliana Queiroga Castro-Gomes
(1^a examinadora)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka
(2^o examinador)



Prof.^a. Dr.^a. Pollianna Muniz Alves
(Orientadora)

*Primeiramente, ao meu **Deus**, meu Tudo, meu Dono, a razão de estar aqui
hoje, pelo seu infinito amor e por sempre estar presente
em cada segundo da minha vida.*

*Aos meus pais, **Epitácio e Ana Paula**, pelo exemplo, educação, pelas
renúncias, pela coragem e força, que fizeram de mim quem sou
e sempre acreditaram em meus sonhos.*

*Ao meu noivo, **Renato Rubens**, que sempre esteve ao meu lado, pelo constante
estímulo, incentivo, carinho e apoio necessário para esses
anos de caminhada, sempre confiando em meu potencial.*

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, o autor e consumidor da minha fé, o dono da minha vida, o meu sustento, protetor, refúgio, consolador, o meu Senhor. Obrigada pela realização de mais um sonho e por propor sempre um novo mundo de possibilidades.

Meus sinceros e grandiosos agradecimentos a minha orientadora, Prof^a Dr^a Pollianna Muniz Alves, pelo apoio, amizade, compreensão, inúmeras horas de dedicação e por todo o conhecimento adquirido, pelo exemplo de uma verdadeira mestre. Obrigada pelos ensinamentos científicos e orientação que me fizeram crescer como profissional e também como pessoa. Obrigada pela paciência, confiança a mim depositada, estímulos que me fizeram seguir em frente, sentir-me capaz e preservar todo tempo. A ti, minha eterna gratidão!

À Prof^a Dr^a Daliana Queiroga Gomes, pela imensa contribuição no desenvolvimento deste trabalho. Mas acima de tudo, obrigada pelo carinho, pela amizade, pela oportunidade de crescimento que você me proporcionou, tanto a minha vida acadêmica, como pessoal, pelo estímulo e motivação, pelos sorrisos, pelas “brincas”, pela experiência transmitida, pela sincera e íntegra pessoa que és. Minha total gratidão!

À Prof^a Dr^a Kátia Simone Alves dos Santos, mestre e amiga, pelos dois anos de iniciação científica, contribuindo assim para minha vida acadêmica, pela sua atenção, disponibilidade, motivação e ensinamentos transmitidos. Obrigada pelas conversas, pelos conselhos, pela compreensão em todos os momentos, pela confiança e paciência.

Obrigada pelo incentivo e acreditar em quem sou e onde posso chegar. Sou grata, por todo conhecimento e sincera amizade!

Ao Prof. Drº Cassiano Francisco Weege Nonaka, pela contribuição indispensável no desenvolvimento deste trabalho, pela transmissão de conhecimento científico e total dedicação.

Aos demais professores do Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, pela competência, pelos ensinamentos durante esses anos e por serem nossos exemplos de profissionais e mestres.

Aos meus colegas de turma, pelos momentos e experiências compartilhadas.

Aos amigos: Gabriella, Pedro, Bruna, Maria Eduarda, Joselma, Ilki, Ramon, Bruno, Rodrigo, pela amizade, prestatividade e companhia em todos esses anos.

Aos funcionários e técnicos do Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, pelo convívio durante esses anos.

À Denize, pela disponibilidade, atenção e contribuição no trabalho realizado no Laboratório de Patologia Oral do Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba.

À mestranda Janaina Almeida Mesquita, pela contribuição no desenvolvimento da pesquisa.

Ao Hospital Napoleão Laureano (João Pessoa – PB) e Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da FAP (Campina Grande – PB), pela contribuição para o desenvolvimento da pesquisa.

À Universidade Estadual da Paraíba pela minha formação e pelo estímulo como bolsista no programa de iniciação científica (PIBIC).

Aos meus pais, Eptácio Vitorino dos Santos e Ana Paula Andrade Guerra dos Santos, pela confiança, amor e carinho incondicional, pela renúncia, pela paciência, pela participação na construção e alcance dos meus objetivos, por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida e não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

À minha irmã, Thaysa Kelly Guerra dos Santos, pelo companheirismo, união, amor e cumplicidade.

À toda minha família, pelo incentivo e motivação.

À minha avó, Creuza Andrade Guerra, pelas orações, preocupação, cuidado, pelas ligações e o imenso carinho.

Ao meu noivo, Renato Rubens e sua família, pelo apoio, otimismo, carinho e incentivo em todos os momentos, por compartilhar comigo das alegrias, como também dos momentos difíceis, além da compreensão na minha ausência.

A todos da Igreja Batista nos Bancários, pelo estímulo, pelas palavras que fortaleceram minha fé durante esses anos, que estiveram sempre presente e partilhando todos momentos.

A minha amiga, Milena Paiva, pelas experiências compartilhadas, pelas conversas, pela companhia, que mesmo quando esteve ausente estava a me apoiar e dedicar sua sincera amizade.

À minha amiga, Thatiane Falcão, pelas infinitas ligações, motivação desde a época de colégio, dedicação e carinho, além da indispensável amizade.

À minha amiga, Mikaele, pela paciência e atenção, por partilhar não só da moradia, mas também diversos momentos durante esses anos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para conclusão deste trabalho, a todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos, confiando em mim e em meu crescimento como pessoa e profissional.

*“Não basta querer, é preciso lutar.
Sonhos só se tornam realidade se batalhar.”*

(Autor desconhecido)

*“Eis que Deus é a minha salvação; nele confiarei, e não temerei,
porque o SENHOR DEUS é a minha força e o meu cântico,
e se tornou a minha salvação.” (Isaías 12:2)*

RESUMO

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar os parâmetros clínicos de casos de CCEO em pacientes jovens e correlacioná-los com os achados morfológicos, através dos sistemas de gradação histopatológico de malignidade (SGHM) propostos por Bryne (1998) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (CARDESA *et al*, 2005). Foram diagnosticados, nos dois hospitais de referência em Oncologia no estado da Paraíba, no período de 2000 a 2012, os casos de CCEO em pacientes com idade < 45 anos. Destes, aqueles que continham material parafinado suficiente foram utilizados para realização das análises morfológicas. Foram coletados os dados clínicos dos prontuários dos pacientes e preparados os cortes histológicos corados em hematoxilina e eosina. Possíveis associações entre os parâmetros clínicos (tamanho do tumor/ extensão do tumor, metástase em linfonodo regional e estágio clínico) e os graus histopatológicos de malignidade foram avaliadas através dos testes Qui-quadrado e exato de Fisher. Dos 84 casos avaliados, mostraram idade variando de 22 a 45 anos, com média de $38,5 \pm 7,0$ anos, 80,9% eram homens, 38,1% tinham hábitos de tabagismo e alcoolismo associados, 39,3% acometeram a língua e com relação ao tratamento, 22,6% realizou apenas cirurgia, como também, a radioterapia associada a quimioterapia em 22,6% dos casos. Dos 48 casos selecionados para avaliação histopatológica, observou-se que 39,6% eram de estágio clínico IV, 70,8% eram de alto grau de malignidade e 45,8% apresentaram-se moderadamente diferenciado. Em relação ao sistema de gradação no *front* de invasão não foram observadas associações estatisticamente significativas entre os parâmetros clínicos analisados e os graus histopatológicos dos tumores ($p > 0,05$). Para o sistema de gradação da OMS foi observada associação estatisticamente significativa dos casos bem diferenciados com o tamanho/extensão do tumor ($p=0,049$) e com o estágio clínico inicial ($p=0,021$), enquanto que os casos moderadamente e pobremente diferenciados encontravam-se em estágios clínicos avançados ($p=0,021$). Diante dos resultados, pode se inferir que os achados clínicos do CCEO em indivíduos jovens assemelham-se aos pacientes com faixa etária superior aos 45 anos, embora a etiopatogenia não esteja relacionada, em grande parte, ao tabagismo ou alcoolismo. Sugere-se também que dentre os SGHM analisados o da OMS pode ser utilizado com o TNM, como indicador do comportamento biológico de CCEO em pacientes jovens.

Palavras-chave: neoplasia maligna, carcinoma de células escamosas, adulto jovem.

ABSTRACT

The aim this study was to evaluate the clinical parameters in a case series of OSCC in young patients, relating it to morphological aspects, across two histopathologic malignancy grading system (HMGS) proposed by Bryne (1998) and World Health Organization (WHO) grading system (Cardesa *et al*, 2005). It were diagnosed in the two referral hospitals in oncology in the state of Paraíba, in the period 2000 to 2012, cases of OSCC in patients aged below 45 years-old. Of these, those cases contained sufficient paraffin material for morphological analysis. Clinical data were collected from patient charts and prepared the histological sections stained with hematoxylin and eosin. Chi-square test and Fisher's exact test were performed to verify possible associations between the histopathologic grade of malignancy of the tumours and clinical aspects (size/direct extension of the tumor, regional nodal metastasis and clinical stage). Of the 84 cases evaluated, showed age range 22 to 45 years, mean 38.5 ± 7.0 years, 80.9% were men, 38.1% had habits of smoking and alcohol related, 39.3% occur in tongue and 22.6% had only surgery as therapeutic. Of the 48 cases selected for histopathological analysis, it was observed that 39.6% were clinical stage IV, 70.8% were high grade malignancy and 45.8% were moderately differentiated. Regarding the grading system in the invasive *front* were not observed statistically significant associations between clinical parameters analyzed and histopathologic grades of tumors ($p > 0.05$). With respect to WHO grading system was observed statistically significant associations between well differentiated OSCC with size/direct extension of the tumor ($p = 0,049$) and early clinical stage ($p = 0,021$). On the other hand, moderately and poorly differentiated OSCC disclosed a significant association with late stage clinical ($p = 0,021$). In conclusions, our results infer that the clinical findings of OSCC in young patients resemble the elderly patients, although the pathogenesis is not related, in large part, to smoking or alcoholism. It is also suggested that among the SGHM analyzed the WHO may be used with TNM, as the best system to indicate the biological behavior of OSCC in young patients.

Keywords: oral squamous cell carcinoma, histopathologic grading systems, young adult.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA – Instituto Nacional do Câncer

CCEO – Carcinoma de células escamosas oral

TNM – Sistema de estadiamento clínico

T – Tamanho/extensão do tumor

N – Metástase linfonodal regional

M – Metástase à distância

SGHM – Sistema de gradação histopatológica de malignidade

OMS – Organização Mundial da Saúde

PB – Paraíba

UEPB – Universidade Estadual da Paraíba

H/E – Hematoxilina e Eosina

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

HPV – Papilomavírus Humano

FAP – Fundação Assistencial da Paraíba

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A) Fotomicrografia de CCEO de baixo grau de malignidade evidenciando proliferação neoplásica em cordões e a presença de pérolas de ceratina (HE, 40X). B) Fotomicrografia de CCEO de alto grau de malignidade exibindo proliferação de células hipercromáticas e pleomórficas em padrões variados (HE, 40X). C) Fotomicrografia de CCEO bem diferenciado exibindo proliferação de células neoplásicas maduras (HE, 100X). D) Fotomicrografia de CCEO pobremente diferenciado exibindo células imaturas em infiltração muscular (HE, 100X).....42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Variáveis independentes analisadas no estudo.....	21
Quadro 2. Variáveis dependentes analisadas no estudo.....	22
Quadro 3. Sistema de estadiamento clínico TNM para CCEO, preconizado por Sobin e Wittekind (2002)	23
Quadro 4. Categorias de estadiamento clínico TNM para o CCEO, preconizado por Sobin e Wittekind (2002)	24
Quadro 5. Sistema de gradação de malignidade “ <i>front de invasão</i> ” recomendado por Bryne (1998).....	24
Quadro 6. Sistema de gradação de malignidade recomendada pela OMS (2005)	26
Tabela 1. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas de acordo com a faixa etária, sexo, hábitos dos pacientes, localização das lesões e tratamento realizado (n=84). Campina Grande, PB, Brasil,2013	43
Tabela 2. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas de pacientes jovens de acordo com o tamanho do tumor, metástase em linfonodos regionais, metástase à distância e estágio clínico (n-48). Campina Grande, PB, Brasil, 2013.....	44
Tabela 3. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas em pacientes jovens de acordo com as gradações histopatológicas de malignidade. Campina Grande, PB, Brasil, 2013	44
Tabela 4. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas em pacientes jovens de acordo com as gradações histopatológicas de malignidade e os parâmetros clínicos. Campina Grande, PB, Brasil, 2013	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL.....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 METODOLOGIA.....	20
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	20
3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	20
3.3 LOCAL DO ESTUDO	20
3.4 UNIVERSO	20
3.5 AMOSTRA.....	21
3.5.1 Critérios de inclusão.....	21
3.5.2 Critérios de exclusão	21
3.6 VARIÁVEIS.....	21
3.7 ESTUDO CLÍNICO	22
3.8 ESTUDO HISTOMORFOLÓGICO	24
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
4 ARTIGO.....	27
4.1 APRESENTAÇÃO.....	27
4.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICES	53
ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

O câncer oral é considerado como um dos maiores problemas de saúde pública, em muitas partes do mundo, inclusive no Brasil, não somente em virtude das altas taxas de incidência e prevalência, mas principalmente devido aos baixos índices de sobrevivência, apesar dos avanços na terapêutica oncológica (MELO et al., 2009). Na maioria dos casos, a detecção acontece tardiamente, verificando-se que no momento do diagnóstico, a doença já se encontra em estágio considerado avançado (FALAKI et al., 2011).

Mundialmente, o câncer bucal é o décimo primeiro câncer mais comum, com uma incidência especialmente alta no subcontinente indiano, Austrália, França, Brasil e África do Sul (NEVILLE et al., 2009). Pode ser considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço, excluindo-se o câncer de pele (SASSI et al., 2009).

Estimativa do Instituto Nacional do Câncer (Inca) projeto, para o biênio 2012-2013, o surgimento de 520 mil novos casos de câncer. Sendo uma estimativa de 14.170 casos de câncer de boca, esses valores correspondem a um risco estimado de 10 casos novos a cada 100 mil homens e 4 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na região Nordeste (6/100 mil) e para as mulheres, é o oitavo mais frequente (3/100 mil). Para o estado da Paraíba foi estimado o diagnóstico de 250 novos casos de câncer oral, obedecendo a incidência para homens e mulheres: 160 novos casos em homens e 90 casos em mulheres (BRASIL, 2012).

O câncer oral responde por quase 3% dos casos de câncer no mundo, representado em 90 a 95% dos casos pelo carcinoma de células escamosas (CCE) (SOUSA et al., 2008; TEXEIRA et al., 2009). Acomete predominantemente homens entre a quinta e sexta décadas de vida (HIROTA et al., 2008). Em pacientes jovens, com idade inferior a 45 anos, o carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é considerado raro, representando 4% a 6% de todos os casos relatados. No entanto, observa-se uma tendência crescente desse tipo câncer em língua, base de língua e tonsilas nesse grupo de indivíduos (SASSI et al., 2009; RIBEIRO et al., 2009; SOUDRY et al., 2010; FALAKI et al., 2011).

Estudos epidemiológicos recentes têm mostrado um aumento na incidência do CCEO entre os jovens adultos. As razões para isso são em grande parte, incertas e as explicações oferecidas são, na sua maioria, especulativas (SASSI et al., 2009; SHERIN et al., 2008.; RIBEIRO et al., 2009; FALAKI et al., 2011; FRANÇA et al., 2011).

Em pacientes idosos, os principais fatores de risco do CCEO são o consumo de tabaco e álcool (MANNARINI et al., 2009; FERREIRA et al., 2012). No entanto, em pacientes mais jovens, o papel desses hábitos deletérios é incerto devido ao curto tempo de exposição (MALLET et al., 2009; HIROTA et al., 2008; RIBEIRO et al., 2009; KAMINAGURA et al., 2010; KAMINAGAKURA et al., 2012).

A etiopatogênese ainda não está muito bem esclarecida e alguns fatores como alterações genéticas, nutricionais (MONTI et al., 2010) e infecções pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido apontados como possíveis causas e fatores contribuintes para o desenvolvimento do CCEO em jovens (ANTUNES et al., 2007; RIBEIRO et al., 2009; HARRIS et al., 2011; PATEL et al., 2011; KAMINAGAKURA et al., 2012; MONSJOU et al., 2012).

Um aumento importante na incidência de câncer bucal em pessoas jovens está sendo encontrado em todo o mundo, e tem sido sugerido que este pode apresentar um padrão diferenciado quanto ao seu comportamento biológico e etiologia, quando comparados a grupos etários com idade superior a 45 anos, estudos sugerem que por suas características mostra-se apresentar um comportamento biológico mais agressivo (RIBEIRO et al., 2009; FALAKI et al., 2011; BEENA et al., 2011).

Quanto à taxa de evolução clínica do CCEO e a sobrevida de pacientes jovens, estudos recentes têm revelado que não há diferenças quando comparados a indivíduos idosos (IYPE et al., 2001; SASAKI et al., 2005; BEENA et al., 2011; FALAKI et al., 2011).

Atualmente, o diagnóstico e o tratamento são baseados nas características clínicas e histopatológicas. O prognóstico é geralmente baseado no sistema de estadiamento clínico (TNM) (ARAÚJO JÚNIOR et al., 2006). O sistema TNM tem sido utilizado como padrão internacional para classificar as neoplasias malignas em estádios e estimar tanto a resposta clínica à terapia quanto a sobrevida dos pacientes (SOBIN; WITTEKIND, 2002; SAWAIR et al., 2003; LOURENÇO et al., 2007; LINDENBLAT et al., 2012). Este sistema baseia-se na avaliação de três componentes da doença: T – tamanho/ extensão do tumor primário; N – metástases em linfonodos regionais; e M – metástases a distância (SOBIN; WITTEKIND, 2002). No entanto, alguns casos de CCEO, diagnosticados em estádios iniciais e tratados corretamente, evoluem com recorrências locais e disseminação metastáticas, determinando, por fim, o óbito do paciente. Tais constatações têm suscitado a busca por outros fatores prognósticos

capazes de suplementar o sistema TNM (QUAEDVLIEG et al., 2006; WOOLGAR, 2006; WEIJERS et al., 2009; VERED et al., 2010; LINDENBLATT et al., 2012).

Assim os sistemas de gradação histopatológica de malignidade (SGHM) para CCEO surgiram com objetivo de constituir-se de grande valor prognóstico (COSTA; ARAÚJO JÚNIOR; RAMOS, 2005) e o intuito de fornecer conhecimento adicional que pudesse explicar o comportamento biológico discrepante de tumores com características clínicas aparentemente semelhantes, com destaque para Bryne (1998) e OMS (CARDESA et al., 2005). Esse conjunto de informações contribuiria para uma melhor determinação do prognóstico e sobrevida dos pacientes, através do delineamento do tratamento adequado para cada caso (BRYNE et al., 1989; LOURENÇO et al., 2007; LINDENBLATT et al., 2012).

O CCEO em indivíduos jovens com idade inferior a 45 anos tem sido bastante discutido na literatura. No entanto, ainda há muitas controvérsias, principalmente quanto aos fatores de risco associados, comportamento biológico e prognóstico. Dessa forma, esta pesquisa tem como objetivo, avaliar a associação entre os parâmetros clínicos e morfológicos dos casos de CCEO em pacientes jovens, através da utilização de SGHMs.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os dados clínicos (sexo, idade, localização da lesão, hábitos nocivos, tratamento e TNM) de todos os casos de CCEO em pacientes jovens, diagnosticados, nos últimos 12 anos (no período de 2000 a 2012) no estado da Paraíba. Bem como avaliar os dados morfológicos através dos SGHMs proposto por Bryne (1998), adaptado por Silveira et al. (2007), e o proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (CARDESA et al., 2005).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relacionar os parâmetros clínicos (tamanho/extensão do tumor, metástase em linfonodos regionais, metástase a distância regional e estágio clínico) com os SGHM propostos por Bryne (1998) e OMS (2005), com o intuito de verificar uma possível utilização desses sistemas como indicadores do comportamento biológico de CCEO em pacientes jovens.

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Seguindo os preceitos estabelecidos pela Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, este estudo foi devidamente registrado na Base de Registros de Pesquisa envolvendo seres humanos (Plataforma Brasil) e submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Conforme parecer de nº 163.442 (ANEXO A), seu protocolo foi aprovado e a pesquisa iniciada.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo caracterizou-se por uma pesquisa de caráter observacional, exploratório, retrospectivo e quantitativo, através de uma análise descritiva e analítica, caracterizada pela determinação dos dados clínicos (sexo, idade, localização da lesão, hábitos nocivos, tratamento e TNM), bem como a determinação do grau histopatológico de malignidade, através dos SGHM propostos por Bryne (1998) e OMS (CARDESA et al., 2005) e posteriormente, relacionando esses SGHM com os parâmetros clínicos (tamanho/extensão do tumor, metástase em linfonodo regional, metástase a distância e estágio clínico).

3.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo utilizou o Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), Campina Grande – PB e o Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa – PB, centros de referência no atendimento aos pacientes com câncer do estado da Paraíba, para seleção dos casos de CCEO em pacientes jovens.

A análise da gradação histopatológica de malignidade dos tumores foi realizada por dois examinadores previamente calibrados, no Laboratório de Histopatologia Oral do Departamento de Odontologia da UEPB, Campina Grande – PB.

3.4 UNIVERSO

O universo constou de todos os prontuários de pacientes portadores de CCEO atendidos e tratados no Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da FAP-PB e no Hospital Napoleão Laureano-PB, ambos no período de 2000 a 2012.

3.5 AMOSTRA

A amostra constou de todos os prontuários de pacientes jovens portadores de CCEO registrados e atendidos no Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da FAP-PB e no Hospital Napoleão Laureano-PB, no período de 2000 a 2012, e que os mesmos foram submetidos a tratamentos cirúrgicos nestes locais sendo obtidos, assim, os dados clínicos referentes a idade, sexo dos pacientes, localização da lesão, hábitos nocivos, estadiamento clínico e tratamento realizado.

3.5.1 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos na amostra, os casos de CCEO com idade inferior aos 45 anos, cujos casos apresentassem os blocos em parafina, correspondentes, exibindo quantidade de material suficiente para confecção de lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina e, conseqüentemente, para realização da gradação histopatológico de malignidade.

3.5.2. Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo morfológico, os casos com idade superior a 45 anos, bem como aqueles que não foram provenientes de biópsia excisional e, conseqüentemente, não possuíam quantidade de material suficiente para realização da gradação histológica de malignidade.

3.6 VARIÁVEIS

As variáveis independentes e dependentes analisadas no presente estudo, estão listadas dos Quadros 1 e 2, respectivamente.

Quadro 1. Variáveis independentes analisadas no estudo

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO
Idade	Até 45 anos
Sexo	Masculino ou feminino
Localização anatômica (sítio primário) acometida pela doença	Língua, lábio inferior, lábio superior, assoalho bucal, mucosa jugal, gengiva, rebordo alveolar, palato duro, palato mole e região retromolar.
Hábitos do paciente	Tabagismo e etilismo.

Estádio clínico	Estádio I-II ou Estádio III- IV
Tamanho/extensão do tumor	T1, T2, T3, T4, T4a ou T4b.
Metástase em linfonodos regionais	N0, N1, N2 ou N3
Metástase à distância	M0 ou M1
Tratamento realizado	Cirurgia, quimioterapia, radioterapia.

Quadro 2. Variáveis dependentes analisadas no estudo

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO
SGHM proposto por Bryne (1998), adaptado por Silveira et al. (2007)	Baixo grau de malignidade ou Alto grau de malignidade
SGHM proposto por OMS (CARDESA et al., 2005)	Bem diferenciado, Moderadamente diferenciado ou Pobremente diferenciado

3.7 ESTUDO CLÍNICO

Informações a respeito da idade, sexo, localização do tumor, hábitos nocivos, tratamento, bem como em relação ao estágio clínico, tamanho/extensão do tumor, presença de metástase em linfonodos regionais e metástase à distância, foram coletadas nos prontuários médicos dos pacientes tratados no Hospital Napoleão Laureano/ João Pessoa – PB e FAP/ Campina Grande – PB, anotados em fichas apropriadas (APÊNDICE A). Para o estadiamento clínico, foram utilizados os parâmetros elencados na sexta edição da Classificação TNM dos Tumores Malignos (SOBIN; WITTEKIND, 2002), os quais são apresentados nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3. Sistema de estadiamento clínico TNM para CCEO, preconizado por Sobin e Wittekind (2002)

TAMANHO/ EXTENSÃO DO TUMOR PRIMÁRIO (T)	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidências de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com 2cm ou menos em sua maior dimensão
T2	Tumor com 2cm e até 4cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 4cm em sua maior dimensão

T4a	Tumor que invade estruturas adjacentes: cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca ou pele da face (queixo ou nariz)
T4b	Tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigoides ou base do crânio ou envolve artéria carótida interna
ENVOLVIMENTO DE LINFONODO REGIONAL (N)	
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
N2	N2a – Metástase em um único linfonodo homolateral com mais de 3cm e até 6cm em sua maior dimensão N2b – Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão N2c - Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
N3	Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão
ENVOLVIMENTO POR METÁSTASE DISTANTES (M)	
Mx	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Quadro 4. Categorias de estadiamento clínico TNM para o CCEO, preconizado por Sobin e Wittekind (2002)

ESTÁDIO	CLASSIFICAÇÃO TNM
Estádio 0	Tis N0 M0
Estádio I	T1 N0 M0
Estádio II	T2 N0 M0
Estádio III	T1, T2 N1 M0 ou T3 N0,N1 M0
Estádio IVA	T1, T2, T3 N2 M0 ou T4a N0, N1, N2 M0
Estádio IVB	Qualquer T N3 M0 ou T4b Qualquer N M0
Estádio IVC	Qualquer T Qualquer N M1

3.8 ESTUDO HISTOMORFOLÓGICO

Do material embocado em parafina, foram obtidos cortes histológicos de 5 μ m de espessura, estendidos em lâminas de vidro e submetidos à coloração de rotina pela técnica da Hematoxilina e Eosina (H/E) para análise da gradação histopatológica de malignidade. Os espécimes foram examinados sob microscopia de luz (*Leica DM 500*, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE). Ressalta-se que a gradação histopatológica de malignidade realizada através dos dois sistemas foi realizada por dois examinadores previamente treinados, sem que os mesmos tivessem conhecimento sobre os dados clínicos da lesão. Os casos que se apresentaram discordantes foram resolvidos por consenso.

A realização da avaliação histomorfológica dos tumores foi feita com base nos SGHM proposto por Bryne (1998), adaptado por Silveira et al (2007) (Quadro 5) e pela OMS (CARDESA et al., 2005).

Quadro 5. Sistema de gradação de malignidade no “*front*” de invasão recomendado por Bryne (1998)

Aspectos Morfológico	Escore de Malignidade			
	1	2	3	4
Grau de Ceratinização	Altamente ceratinizado (mais de 50% das células)	moderadamente ceratinizado (20 a 50% das células)	mínima ceratinização (5 a 20% das células)	nenhuma ceratinização (0 a 5 % das células)
Pleomorfismo Nuclear	pouco pleomorfismo nuclear (mais de 75% de células maduras)	moderado pleomorfismo nuclear (50 a 75% de células maduras)	abundante pleomorfismo (25 a 50 % de células maduras)	pleomorfismo nuclear extremo (0 a 25% de células maduras)
				dissociação celular difusa e

Padrão de Invasão	bordas infiltrativas bem delimitadas	cordões, bandas e/ou trabéculas sólidas infiltrativas)	pequenos grupos ou cordões de células infiltrativas (N>15)	pronunciada, em pequenos grupos e/ou células individuais (N<15)
Infiltrado Inflamatório	Intenso	Moderado	Escasso	ausente

Para o SGHM proposto por Bryne (1998), os escores obtidos em cada um dos parâmetros foram somados, obtendo-se o escore final de malignidade do caso. As lesões que apresentaram escores finais entre 4 e 8 foram classificadas como baixo grau de malignidade. Por sua vez, os tumores com escore final igual ou superior a 9 foram classificados como de alto grau de malignidade (SILVEIRA et al, 2007).

Para o SGHM proposto pela OMS, revisado em 2005, toda a extensão do tumor foi analisada, com base no grau de diferenciação de células neoplásicas (CARDESA et al., 2005). Os CCEO foram classificados em bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pobremente diferenciados (Quadro 6). Os bem diferenciados foram assim denominados quando sua arquitetura tecidual se assemelhou a um padrão normal de epitélio escamoso normal. Já aqueles que se mostraram moderadamente diferenciados apresentaram certo grau de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica, incluindo mitoses atípicas, bem como menor ceratinização. Por sua vez, os pobremente diferenciados, caracterizaram-se pelo predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas, além de mínima ceratinização (CARDESA et al, 2005).

Quadro 6. Sistema de gradação de malignidade recomendado pela OMS (2005)

Parâmetros	Características
Pobremente diferenciado	Predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas, mínima ceratinização
Moderadamente diferenciado	Certo grau de pleomorfismo nuclear e atividade mitótica, pouca ceratinização
Bem diferenciado	Arquitetura tecidual semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma vez realizado o levantamento epidemiológico dos dados necessários, os resultados foram organizados em um banco de dados informatizado com o auxílio do programa *Microsoft Excel*, versão 2007 e em seguida exportado para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), no qual foram realizadas as análises estatísticas.

Para os dados clínicos foi feita análise descritiva com valores absolutos e relativos. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para averiguar possíveis associações estatísticas em relação ao tamanho/extensão do tumor e ao estadiamento clínico categorizado (I/II e III/IV) com os SGHM. O teste exato de Fisher foi utilizado para averiguar possíveis associações estatísticas em relação ao tamanho/extensão do tumor e à metástase em linfonodos regionais com os SGHMs. O nível de significância utilizado no estudo foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

4 ARTIGO

4.1 APRESENTAÇÃO

Como resultado da execução da presente pesquisa, um artigo é apresentado: **Parâmetros clínico-morfológicos do carcinoma de células escamosas oral em pacientes jovens.** O referido artigo será submetido ao periódico *Medicina Oral Patológica Oral y Cirurgia Bucal*, cujas normas de formatação e submissão estão elencadas no Anexo B. O periódico possui fator de impacto 1.017 e *qualis B2*, de acordo com a classificação da CAPES 2013.

4.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO

Parâmetros clínico-morfológicos do carcinoma de células escamosas oral em pacientes jovens**Clinicomorphological parameters of oral squamous cell carcinoma in young patients****Running title: Oral squamous cell carcinoma in young patients**

Thayana Karla Guerra dos SANTOS¹, Daliana Queiroga de Castro GOMES²; Cassiano Francisco Weege NONAKA², Gustavo Pina GODOY² Pollianna Muniz ALVES²,

¹Aluna de iniciação científica em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

²Professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

Correspondência:

Thayana Karla Guerra dos Santos

Rua Sebastião Madruga, 136 – Centro – Santa Rita – Paraíba

Brasil. CEP:58300 - 350

Email: thayanaguerra@gmail.com

RESUMO

Objetivos: O sistema de estadiamento clínico (TNM) é utilizado internacionalmente como indicador de prognóstico em neoplasias malignas. Os sistemas de gradação histopatológica de malignidade (SGHM) têm sido utilizados para indicar agressividade tumoral e, assim, complementar o TNM. Esta pesquisa avaliou os parâmetros clínicos de casos de carcinoma de células escamosas oral (CCEO) em indivíduos jovens correlacionando-os com os achados morfológicos através de dois SGHM (sistema de gradação no *front* de invasão e sistema de gradação da Organização Mundial de Saúde).

Desenho do estudo: Foram diagnosticados 84 casos de CCEO em indivíduos com idade inferior a 45 anos, no período de 2000 a 2012. Deste total, 48 casos continham material parafinado suficiente para análise morfológica, nos quais foram preparados cortes histológicos corados em hematoxilina e eosina. Possíveis associações entre os parâmetros clínicos e os SGHM foram avaliadas através dos testes Qui-quadrado e exato de Fisher.

Resultados: A idade dos pacientes variou de 22 a 45 anos, com média de $38,5 \pm 7,0$ anos, 80,9% eram homens, apenas 38,1% tinham hábitos de tabagismo e alcoolismo associados, 39,3% acometeram língua, 39,6% eram de estágio clínico IV, 70,8% de alto grau de malignidade e 45,8% apresentaram-se moderadamente diferenciado. Em relação ao sistema de gradação no *front* de invasão não foram observadas associações estatisticamente significativas entre os parâmetros clínicos analisados e os graus histológicos dos tumores ($p > 0,05$). Para o sistema de gradação da OMS foi observada associação estatística dos casos bem diferenciados com o tamanho/extensão do tumor ($p = 0,049$) e com o estágio clínico inicial ($p = 0,021$), enquanto que os casos moderadamente e pobremente diferenciados encontravam-se em estágios clínicos avançados ($p = 0,021$).

Conclusões: Observou-se que os achados clínicos do CCEO em indivíduos jovens se assemelham aos indivíduos idosos, embora a etiopatogenia não esteja relacionada, em grande parte, ao tabagismo ou alcoolismo. Sugere-se também que dentre os SGHM analisados o da OMS pode ser utilizado, juntamente com o TNM, como indicador do comportamento biológico de CCEO em indivíduos jovens.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas, sistemas de gradação histopatológica, adulto jovem.

INTRODUÇÃO

O câncer oral responde por quase 3% dos casos de câncer no mundo, representado em 90 a 95% dos casos pelo carcinoma de células escamosas (CCE)¹. Acomete predominantemente homens entre a quinta e sexta décadas de vida². Em pacientes jovens, com idade inferior a 45 anos, o carcinoma de células escamosas oral (CCEO) é considerado raro e representa 4% a 6% de todos os casos relatados^{3,4}. No entanto, observa-se uma tendência crescente em língua, base de língua e amígdalas nesse grupo de indivíduos⁵.

Em indivíduos idosos, os principais fatores de risco do CCEO são o consumo de tabaco e álcool e a combinação de ambos aumenta o efeito carcinogênico⁶. No entanto, em indivíduos mais jovens, o papel desses hábitos deletérios é incerto devido ao curto tempo de exposição^{2,7,3,8,9}. Portanto, a etiopatogênese ainda não está muito bem esclarecida e alguns fatores como alterações genéticas, nutricionais e infecções pelo papilomavírus humano (HPV) tem sido apontados como possíveis causas e fatores contribuintes para o desenvolvimento do CCEO em jovens^{3,10,11,9,12}.

Um aumento importante na incidência de CCEO em indivíduos jovens está sendo evidenciado em todo o mundo e tem sido sugerido que este pode apresentar um padrão diferenciado quanto ao seu comportamento biológico e etiologia quando comparado a outros grupos etários¹³. Estudos sugerem que por suas características morfológicas, o CCEO em jovens mostra-se mais agressivo^{3,5}.

O sistema TNM tem como objetivo a avaliação do prognóstico e decisão do tratamento mais efetivo a ser realizado¹⁴. Além disso, com o intuito de fornecer conhecimentos adicionais que pudessem explicar o comportamento biológico discrepante de tumores com características clínicas aparentemente semelhantes, foram desenvolvidos vários sistemas de gradação histopatológica de malignidade (SGHM) para CCEO, fornecendo informações a respeito dos aspectos morfológicos para auxiliar na interpretação da agressividade tumoral e prover fatores prognósticos suplementares¹⁵.

O CCEO em indivíduos jovens tem sido bastante estudado na literatura, no entanto, ainda há muitas controvérsias, principalmente quanto aos fatores de risco

associados, comportamento biológico e prognóstico. Dessa forma, esta pesquisa teve como objetivo avaliar os dados clínicos do CCEO em pacientes jovens de uma população brasileira, bem como analisar possíveis associações entre os parâmetros clínicos e morfológicos dos casos de CCEO, através da utilização de dois SGHM, pretendendo-se, assim, uma possível utilização destes SGHMs como indicadores de comportamento biológico em CCEO em indivíduos jovens.

MATERIAIS E MÉTODOS

Espécimes

No período de 2000 a 2012 foram diagnosticados, nos arquivos dos dois hospitais de referência no tratamento oncológico no estado da Paraíba (Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa-PB e Hospital da FAP, Campina Grande-PB), casos de CCEO em pacientes jovens. Foram incluídos na amostra, apenas os casos com idade inferior a 45 anos. Para o estudo clínico foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: idade, sexo, localização da lesão, hábitos nocivos, estadiamento clínico e tratamento realizado. Para o estadiamento clínico, foram utilizados os parâmetros elencados na sexta edição da Classificação TNM dos Tumores Malignos¹⁵. Os casos provenientes de ressecções cirúrgicas, cujos blocos em parafina apresentavam quantidade suficiente de material biológico foram incluídos para análise histopatológica. Este estudo foi devidamente registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB (protocolo n° 163.442), Campina Grande, PB, Brasil.

Análise histopatológica

As amostras emblocadas em parafina foram submetidas a cortes com 5µm de espessura, estendidos em lâmina de vidro e submetidos à coloração de rotina através da técnica da Hematoxilina e Eosina. Sob microscopia de luz (*Leica DM 500*, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) e sem conhecimento dos dados clínicos relacionados aos casos, dois examinadores previamente treinados realizaram a análise

histopatológica, conforme os SGHM propostos por Bryne¹⁶, adaptado por Silveira et al.¹⁷ e pelo sistema proposto pela OMS¹⁸.

Para o sistema proposto por Bryne (1998)¹⁶, a gradação histopatológica de malignidade foi realizada no *front* de invasão tumoral. Neste SGHM, são atribuídos escores de 1 a 4 para os seguintes parâmetros: grau de ceratinização, pleomorfismo nuclear, padrão de invasão e infiltrado inflamatório. Em sequência, os escores são somados para ser obtido o escore final de malignidade do caso. Com base na metodologia por Silveira et al (2007)¹⁷, lesões com escores total igual ou menor que 8 foram classificados como de baixo grau de malignidade, por sua vez, os tumores com escore final igual ou superior a 9 foram classificados como alto grau de malignidade.

Com base no SGHM proposto pela OMS¹⁸, os tumores foram analisados em toda sua extensão e classificados em bem, moderadamente e pobremente diferenciados. De acordo com este sistema, lesões bem diferenciadas assemelham-se ao epitélio escamoso normal, as moderadamente diferenciadas exibem pleomorfismo nuclear distinto e atividade mitótica, incluindo mitoses atípicas, além de menor ceratinização. Nos casos pobremente diferenciados, células imaturas predominam, com numerosas mitoses típicas e atípicas, além de mínima ceratinização.

Análise estatística

Uma vez realizado o levantamento epidemiológico dos dados necessários, os resultados foram organizados em um banco de dados informatizado com o auxílio do programa *Microsoft Excel*, versão 2007 e em seguida exportado para o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), no qual foram realizadas as análises estatísticas.

Para os dados clínicos foi feita análise descritiva com valores absolutos e relativos. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para averiguar possíveis associações estatísticas em relação ao tamanho/extensão do tumor e estadiamento clínico categorizado (I/II e III/IV) com os SGHM. O teste exato de Fisher foi utilizado para averiguar possíveis associações estatísticas em relação ao tamanho/extensão do tumor e

a metástase em linfonodos regionais com os SGHM. O nível de significância utilizado no estudo foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Após análise dos dados, verificou-se que 2311 casos de CCEO foram diagnosticados no período entre 2000 a 2012 nos hospitais de referência em Oncologia da Paraíba, Núcleo de Prevenção ao Câncer Bucal do Hospital da FAP-PB e no Hospital Napoleão Laureano-PB, sendo 84 casos (3,7%) em pacientes jovens com idade, com idade até 45 anos.

A idade geral variou de 22 a 45 anos, com média de $38,5 \pm 7,0$ anos. Em homens variou de 22 a 45 anos, com média de $38,3 \pm 7,1$ anos e nas mulheres de 27 a 45 anos, com média de $39,1 \pm 6,5$ anos. Quanto a faixa etária, a maioria dos pacientes encontravam-se entre 32-45 (83,4%) (Tabela 1).

No total de 84 casos de CCEO em pacientes jovens, os indivíduos avaliados eram a maioria do sexo masculino (80,9%), que apresentavam como hábito nocivo mais frequente o tabagismo associado ao alcoolismo (38,1%). Os tumores avaliados localizaram-se principalmente na língua (39,3%), seguido do lábio inferior (31,7%). Notou-se ainda que, a maioria dos pacientes foi submetida à cirurgia (22,6%), como também a radioterapia associada a quimioterapia (22,6%) (Tabela 1).

Do total de casos de CCEO em jovens, 48 casos, cujos blocos parafinados apresentavam quantidade suficiente de material biológico, foram incluídos para classificação através do sistema TNM/ estadiamento clínico e análise histopatológica de malignidade. Com relação ao tamanho do tumor, T4 apresentou mais prevalente (29,2%). No que diz respeito à metástase em linfonodos, N0 foi maioria (68,8%), enquanto 100% dos casos não apresentou metástase à distância. Com relação ao estadiamento clínico, constatou-se maior frequência do estágio IV (39,6%) (Tabela 2).

Na análise no *front* de invasão tumoral¹⁶, 14 casos (29,2%) foram classificados como de baixo grau de malignidade (Fig. 1A) e 34 casos (70,8%) com alto grau de malignidade (Fig. 1B). Por sua vez, a análise por meio do SGHM proposto pela OMS¹⁸

mostrou maior frequência de lesões moderadamente diferenciadas (45,8%), seguidas das lesões bem diferenciadas (39,6%) (Fig. 1C) e das pobremente diferenciadas (14,6%) (Fig. 1D) (Tabela 3).

Ao relacionar os parâmetros clínicos com a gradação de malignidade no *front* de invasão tumoral¹⁶, o teste exato de Fisher não revelou associação estatisticamente significativa do grau histopatológico de malignidade dos tumores com o tamanho/extensão tumor (p=0,21). Da mesma forma, através do teste Qui-Quadrado, não foi observada associação estatisticamente significativa do grau histopatológico de malignidade dos tumores com metástase em linfonodos regionais (p=0,49) nem com estágio clínico (p= 0,14) (Tabela 4).

Em relação ao SGHM proposto pela OMS¹⁸, o teste Qui-Quadrado revelou associação estatisticamente significativa do baixo grau de malignidade da lesão com o menor tamanho/ extensão do tumor (p= 0,049) e alto grau de malignidade da lesão com estágios clínicos avançados (p=0,021). No entanto, o teste exato de Fisher não revelou associação com metástase em linfonodos regionais (p=0,110) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O CCEO em pacientes jovens é uma neoplasia bastante discutida na literatura, visto que a incidência tem sido cada vez mais crescente em indivíduos com idade inferior a 45 anos^{3,4}. Nossos resultados mostraram que o CCEO em jovens correspondeu a 3,7% do total de CCEO diagnosticados no período de 12 anos. Em estudos semelhantes, autores revelam que a incidência de CCEO em adultos jovens varia de 1 a 6%^{2,19, 20,21}. No entanto outros estudos evidenciaram uma maior incidência desta neoplasia em indivíduos jovens, variando de 7,5% a 12%^{3,22}. Todos estes achados podem ser um indicativo de que a incidência do CCEO neste grupo etário vem aumentando em várias partes do mundo^{1,3,5,20}.

Este estudo nos permitiu observar que a idade média entre os pacientes jovens, foi de 38,5±7,0 anos, variando entre 22 a 45 anos, semelhantemente a dados relatados por outros autores^{2,3,8,9,12}.

O CCEO é uma doença predominante em homens em todos os grupos etários, seja adultos jovens ou idosos. No estudo ora apresentado, a maioria dos casos de CCEO em indivíduos jovens acometeu pacientes do sexo masculino (80,9%), corroborando os resultados de Sherin et al.²⁰, Mallet et al.⁷, Ribeiro et al.³, Falaki et al.⁵ e Udeabor et al.¹⁹. No entanto, em pacientes jovens, pode ser observada uma maior prevalência no sexo feminino^{1,4,8,10,23,24}. A maior incidência em mulheres jovens pode estar associada a outros fatores etiológicos como susceptibilidade genética, infecção viral, modulações hormonais e imunológicas^{4,13,5}.

No tocante à localização anatômica de maior acometimento, independente de faixa etária, o CCEO ocorre preferencialmente na língua, gengiva e assoalho de boca^{2,22,25}. Em nosso estudo, o local mais acometido foi a língua (39,3%), em concordância com outros estudos^{24,8,5,25}, seguida do lábio inferior (32,2%). No entanto, alguns estudos mostram que o CCEO em indivíduos jovens envolvem, com maior frequência, o assoalho de boca^{3,19}.

O uso do tabaco e o consumo de álcool são fatores de risco bem estabelecidos na maioria dos casos de CCEO. O risco está relacionado à duração, frequência e a forma do uso⁶. Dessa forma, observa-se que a incidência de alcoolismo e uso de tabaco pode afetar também os mais jovens⁸. Em nossa pesquisa, apenas 38,1% dos casos de CCEO estavam associados aos hábitos de tabagismo e alcoolismo. De forma semelhante, Mallet et al.⁷, relataram a baixa associação do CCEO em pacientes jovens com o consumo do tabaco e álcool. Outros fatores têm sido sugeridos na etiopatogenia do CCEO em jovens, como as infecções virais^{5,26}, história familiar²⁸, fatores genéticos, a deficiência nutricional e mudanças dos hábitos alimentares². O HPV é um desses fatores e sugere ter um papel na causa do CCEO em jovens^{8,9,10}.

O tratamento do CCEO inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia a depender do estágio clínico ou risco do paciente. Em nosso estudo o tratamento mais preconizado, foi a cirurgia de forma isolada, estando, assim, em consonância com outros estudos^{7,8,9}, apresentando os mesmos resultados para o tratamento da radioterapia associada a quimioterapia (22,6%). A combinação do tratamento torna-o mais agressivo e

debilitante, porém aumenta a sua eficácia⁸. No entanto, relata-se que o tratamento aplicado vai depender de cada paciente, no caso dos jovens, tendem a ser associados⁷.

O sistema TNM mostra-se como preditor da resposta clínica ao tratamento antineoplásico, bem como da sobrevida do paciente²⁷. Assim, o sistema TNM tem por objetivo classificar as neoplasias malignas de acordo com os estágios clínicos e para isto são avaliados o tamanho do tumor (T), envolvimento de linfonodos regionais (N) e a presença ou não de metástase à distância (M). Em nossa pesquisa, quanto ao tamanho/extensão tumor, 37,5% dos casos apresentaram tamanho menor que 2 cm (T1), semelhantemente a outros estudos^{4,7,10,23}; enquanto 29,2% apresentaram T4, em concordância com os relatos de Lee et al, (2008)²⁸ e Ribeiro et al (2009)³.

Udeaboret al.¹⁹ afirmam que pacientes jovens apresentam o CCEO com a forma mais agressiva, com maior envolvimento de linfonodos regionais e maior incidência de recorrência local, em comparação com pacientes mais velhos. No entanto, em nosso estudo, no que diz respeito ao comprometimento dos linfonodos regionais, a maior parte dos casos apresentaram N0 (68,8%), semelhantemente aos resultados de Mallet et al.⁷, HO et al.²⁸, Soudry et al.⁴, Kruse et al.²⁰ e diferentemente dos achados de Kaminagakura et al.⁸, Kaminagakura et al.⁹ e Harris et al.¹⁰ onde a presença de metástases em linfonodos regionais esteve presente na grande maioria dos casos de CCEO em pacientes jovens. Benevenuto et al.²⁹, encontraram em seu estudo associação significativa entre a presença de metástase regional nos casos de CCEO em pacientes mais jovens, quando comparados a faixas etária mais avançadas, em que por sua vez, a maioria apresentava ausência de metástase regional.

A maioria dos casos de CCEO em pacientes jovens da nossa amostra (52,1%) encontrava-se no estágio clínico mais avançado (III-IV). Dados semelhantes foram encontrados por Ribeiro et al.³, Soudry et al.⁴, Kaminagakura et al.⁸, Kaminagakura et al.⁹ e HO et al.²⁸. Em contrapartida, para Mallet et al.⁷, os estágios I-II foram os mais frequentes, em 58% dos casos. Benevenuto et al.²⁹ observaram que houve uma associação estatisticamente significativa do TNM em pacientes jovens quando comparado a pacientes idosos ($p < 0,05$), onde 67% dos CCEO em pacientes jovens foram diagnosticados nos estágios III e IV.

O sistema TNM nem sempre é capaz de estabelecer o desfecho clínico para os pacientes com CCEO. Dessa forma, busca-se identificar fatores capazes de complementar o sistema na determinação do prognóstico para os pacientes com estes tumores. Assim, diversos SGHM têm sido utilizados e desenvolvidos com o intuito de explicar o discrepante comportamento biológico de tumores com características clínicas aparentemente semelhantes²⁷.

Doenças neoplásicas malignas humanas são formadas por uma heterogênea população celular, Bryne¹⁶ defendeu a hipótese de que a parte invasiva dos tumores tem características próprias em comparação com as diferentes zonas da mesmo tumor e as características celulares de outros tumores o que poderia, de um modo mais preciso, refletir a verdadeira clínica do comportamento tumoral⁸. Nós avaliamos quatro variáveis no *front* invasivo dos tumores: grau de ceratinização, pleomorfismo, padrão de invasão e infiltrado inflamatório. Feita a análise através do SGHM proposto por Bryne¹⁶, nosso estudo revelou 34 casos (70,8%) com alto grau de malignidade e apenas 14 casos (29,2%) com baixo grau de malignidade, embora sem associação estatisticamente significativa com o TNM. Diferentemente, Benevenuto et al.²⁹ observaram associação estatisticamente significativa entre estágios clínicos mais avançados e a presença de tumores com alto grau histológico de malignidade em CCEO em pacientes mais jovens, segundo o SGHM proposto por Bryne¹⁶.

Em relação à análise histopatológica pelo sistema de gradação proposto pela OMS¹⁸, dos 48 casos avaliados, 60,4% foram caracterizados como moderadamente diferenciado, corroborando outros diversos relatos da literatura^{3,4,19}. Diferente dos estudos de Müller et al.²¹, Morris e Ganly²⁴, Kaminagakura et al.⁸ e Kaminagakura et al.⁹ observaram que a maioria dos casos de CCEO em jovens eram bem diferenciados.

Em nosso estudo ainda pôde se observar uma correlação estatisticamente significativa entre o grau histopatológico de malignidade com o menor tamanho/ extensão do tumor e dos casos pobremente diferenciados com estágios clínicos mais avançados. Divergindo assim do que Coaracy et al.³⁰ observaram em seu estudo, ausência de correlação significativa entre o estadiamento clínico TNM e a gradação

histológica de malignidade preconizado pela OMS em casos de CCEO em pacientes com idade inferior a 45 anos de idade.

Frente aos achados da nossa pesquisa, infere-se que os parâmetros clínicos do CCEO em pacientes jovens se assemelham aos dos pacientes idosos, embora a etiopatogenia não esteja relacionada, na maioria dos casos, ao tabagismo ou alcoolismo, tornando-se, assim, necessário a realização de futuros estudos no tocante a avaliação da etiopatogenia do CCEO nesse grupo etário. Sugere-se também, com os nossos resultados, que dentre os SGHM analisados, o proposto pela OMS¹⁸, juntamente com o TNM, pode ser utilizado como indicador do comportamento biológico de CCEO em pacientes jovens.

REFERÊNCIAS

1. França DCC, Monti LM, Castro AL, Soubhia AMP, Volpato LER, Aguiar SMHCA. Unusual presentation of oral squamous cell carcinoma in a young woman. *SQU Medical Journal*, 2012; 12 (2).
2. Hirota SK, Braga FPF, Penha SS, Sugaya NN, Migliari DA. et al. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: A comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008; 13 (4):227-31.
3. Ribeiro ACP, Silva ARS, Simonato LE, Salzedas LMP, Sundefeld MLMM, Soubhia AMP. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: A descriptive study in Brazilians. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2009; 47:95-8.
4. Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol*, 2010, 35:307-12.
5. Falaki F, Dalirsani Z, Pakfetrat A, Falaki A, Saghravanian N, Nosratzahi T, Pazouki M. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: A retrospective study and review of literatures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(4):473-7.

6. Ferreira FV, Nedel F, Etges A, Gomes APN, Furuse C, Tarquinio SBC. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: A brief approach. *Braz Dent J*, 2012; 23 (5): 586-590.
7. Mallet Y, Avalos N, Ridant AL, Gangloff P, Moriniere S, Rame JP, et al. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. *Acta Otolaryngol*, 2009; 12 (9):1503-8.
8. Kaminagakura E, Vartanian, JG, Silva SD, Santos CR, Kowalski LP. Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. *Head Neck*, 2010; 32 (11):1460-6.
9. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Simão Sobrinho J, Vartanian JG, Soares FA, et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer*, 2012; 130: 1726–32.
10. Harris SL, Thorne LB, Seaman WT, Hayes N, Couch ME, Kimple, RJ. Association of p16INK4a overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. *Head Neck*, 2011; 33(11): 1622-7.
11. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (11): 1488-94.
12. Monsjou HS, Velthuysen MLF, Brekel MWM, Jordanova ES, Melief CJM, Balm AJM. Human papillomavirus status in young patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2012; 130:1806–12.
13. Beena VT, Chauhan I, Heera R, Rajeev R. Oral cancer in young non-habitual females: a report of four cases and review of the literature. *Aust Dent J*, 2011; 56: 322-7.
14. Sobin LH, Wittekind C. *TNM Classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.

15. Bryne M; Koppang HS; Lilleng R. New malignancy grading is a better prognostic indicator than “Broders” grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med*, 1989; 18:432-37.
16. Bryne M. Is this invasive front of an oral carcinoma the most importante area for prognostications? *Oral Dis*, 1998; 4: 70-7
17. Silveira EJ et al. Correlation of clinical, histological, and cytokeratin profiles of squamous cell carcinoma of the oral tongue with prognosis. *Int J Surg Pathol*. 2007; 15: 376-83.
18. Cardesa A et al. Squamous cell carcinoma. *In: BARNES, L. et al. World Health Organization classification of tumor: pathology and genetics of head and neck tumors*. Lyon: IARC Press, 2005; 118-21.
19. Udeabor SE, Rana M, Wegener G, Gellrich NC, Eckardt AM. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. *Head Neck Oncol*; 2012, 28 (4):2-7.
20. Sherin N, Simi T, Shameena P, Sudha S. Changing trends in oral cancer. *Indian J of Canc*, 2008.; 45 (3): 93.
21. Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. Oral squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients. *Head & Neck Oncology*, 2010, 2:24.
22. Müller S, Pan Y, Li R, Chi AC. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971–2006. The Emory University Experience. *Head and Neck Pathol*, 2008, 2:60–66.
23. Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman, JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck*, 2010; 32: 499–503.
24. Morris LGT e Ganly I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. *Oral Oncol*, 2010; 46: 292–296.
25. Albuquerque RP, López-López J, Jané-Salas E, Rosa-Santos J, Ibrahim C. A pioneering epidemiological study investigating the incidence of squamous cell carcinoma of tongue in a Portuguese population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jul 1; 17 (4):550-4.

26. Saba NF, Goodman M, Ward K, Flowers C, Ramalingam S, Owonikoko T. Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue and tonsils: A surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. *Clinic Stud Oncol* 2011;81:12–20.
27. Lindenblatt RCR, Martinez GM, Silva LE, Faria OS, Camisasca DS, Lourenço SQ. Oral Squamous cell carcinoma grading systems – analysis of the best survival predictor. *J Oral Pathol Med*, 2012; 41: 34-9.
28. Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Chou P, Lee CC. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265 (1):57-61.
29. Benevenuto TG, Nonaka CF, Pinto LP, de Souza LB. Immunohistochemical comparative analysis of cell proliferation and angiogenic index in squamous cell carcinomas of the tongue between young and older patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012;20(3):291-7.
30. Coaracy AEV, Lopes FF, Cruz MCFN, Bastos EG. Correlação entre os dados clínicos e histopatológicos dos casos de carcinoma espinocelular oral do Instituto Maranhense de Oncologia AldenoraBello, em São Luís, MA. *J Bras Patol Med Lab*. 2008; 44: 31-5.

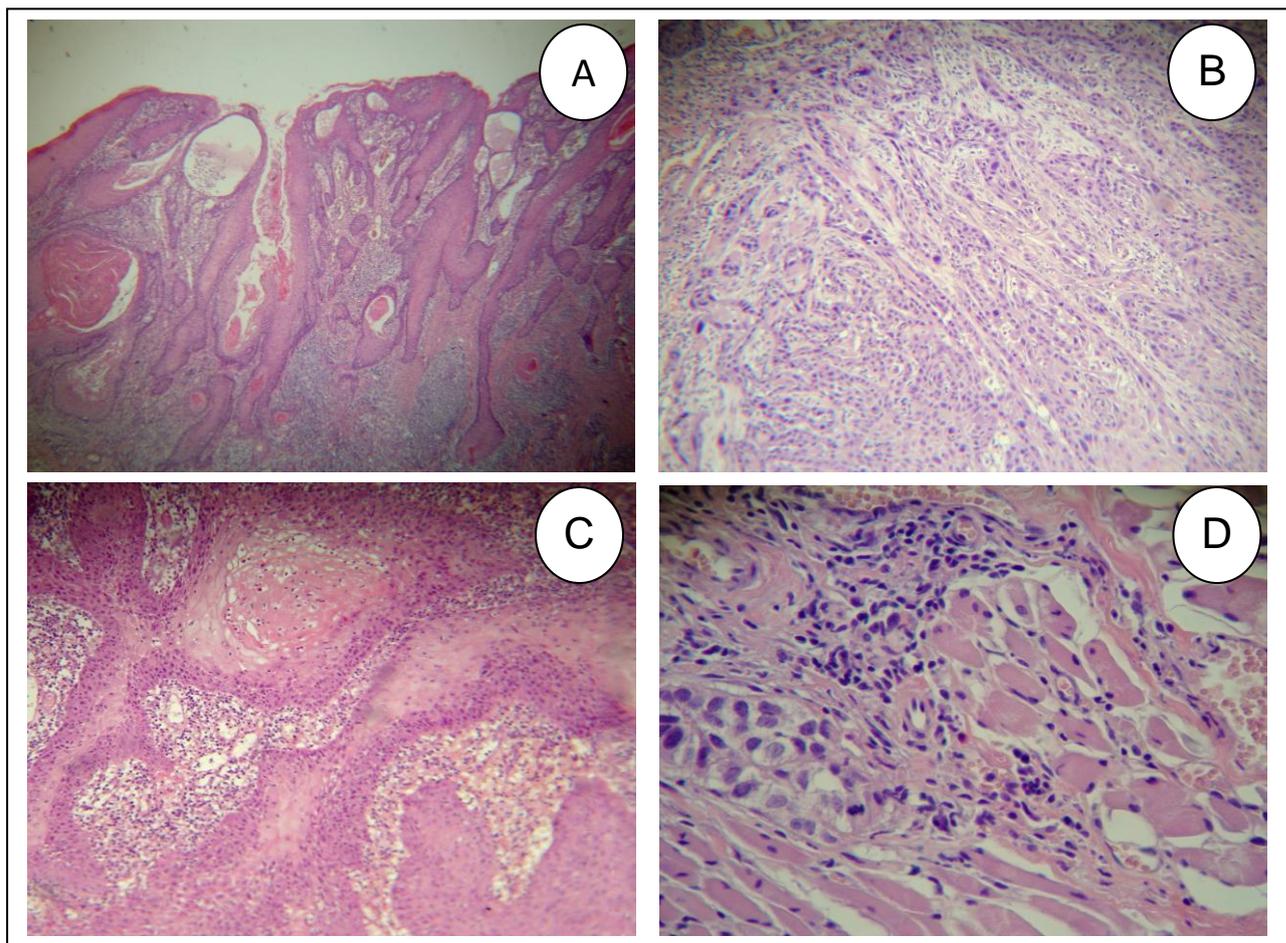


Figura 1. A) Fotomicrografia de CCEO de baixo grau de malignidade evidenciando proliferação neoplásica em cordões e a presença de pérolas de ceratina (HE, 40X). B) Fotomicrografia de CCEO de alto grau de malignidade exibindo proliferação de células hiper Cromáticas e pleomórficas em padrões variados (HE, 100X). C) Fotomicrografia de CCEO bem diferenciado exibindo proliferação de células neoplásicas maduras (HE, 100X). D) Fotomicrografia de CCEO pobremente diferenciado exibindo células imaturas em infiltração muscular (HE, 400X).

Tabela 1. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas de acordo com a faixa etária, sexo e hábitos dos pacientes, localização das lesões e tratamento realizado (n=84). Campina Grande, PB, Brasil, 2013.

Parâmetros	n (%)
Faixa etária	
21-31	14 (16,6)
32-45	70 (83,4)
Sexo	
Masculino	68 (80,9)
Feminino	16 (19,1)
Hábitos	
Tabagismo	10 (11,9)
Tabagismo + etilismo	32 (38,1)
Etilismo	3 (3,6)
Nega hábitos	14 (16,6)
Não relatado	25 (29,8)
Localização	
Língua	33 (39,3)
Lábio inferior	27 (32,2)
Assoalho bucal	7 (8,4)
Região retromolar	4 (4,7)
Palato	5 (5,9)
Rebordo alveolar	4 (4,7)
Gengiva	3 (3,6)
Lábio superior	1 (1,2)
Tratamento	
Cirurgia	19 (22,6)
Radioterapia	8 (9,5)
Cirurgia + radioterapia	16 (19,1)
Cirurgia + quimioterapia	11 (13,1)
Radioterapia + quimioterapia	19 (22,6)
Cirurgia + radioterapia + quimioterapia	10 (11,9)
Não relatado	1 (1,2)

Tabela 2. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas de pacientes jovens de acordo com o tamanho do tumor, metástase em linfonodos regionais, metástase à distância e estágio clínico (n=48). Campina Grande, PB, Brasil, 2013

Parâmetros	n (%)
Tumor	
<i>T1</i>	18 (37,5)
<i>T2</i>	9 (18,8)
<i>T3</i>	7 (14,6)
<i>T4</i>	14 (29,2)
Nodo	
<i>N0</i>	33 (68,8)
<i>N1</i>	4 (8,3)
<i>N2</i>	7 (14,6)
<i>N3</i>	4 (8,3)
Metástase	
<i>M0</i>	48 (100,0)
<i>M1</i>	0 (0,0)
Estádio clínico	
<i>Estádio I</i>	17 (35,4)
<i>Estádio II</i>	6 (12,5)
<i>Estádio III</i>	6 (12,5)
<i>Estádio IV</i>	19 (39,6)

Tabela 3. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas em pacientes jovens de acordo com as gradações histopatológicas de malignidade. Campina Grande, PB, Brasil, 2013.

Gradações histopatológicas de malignidade	n (%)
Gradação Bryne (1998)	
<i>Baixo grau</i>	14 (29,2)
<i>Alto grau</i>	34 (70,8)
Gradação OMS (Cardesa et al., 2005)	
<i>Bem diferenciado</i>	19 (39,6)
<i>Moderadamente diferenciado</i>	22 (45,8)
<i>Pobremente diferenciado</i>	7 (14,6)

Tabela 4. Distribuição absoluta e relativa dos casos de carcinoma de células escamosas em pacientes jovens de acordo com as gradações histopatológicas de malignidade e os parâmetros clínicos. Campina Grande, PB, Brasil, 2013

Gradações histopatológicas	Tamanho do tumor			<i>p</i>	Metástase regional			<i>P</i>	Estádio clínico			<i>p</i>
	T1-T2 n (%)	T3-T4 n (%)	Total n (%)		N0 n (%)	N1-N3 n (%)	Total n (%)		I-II n (%)	III-IV n (%)	Total n (%)	
Bryne (1998)												
<i>BG</i>	10 (71,4)	4 (28,6)	14 (100,0)	0,214**	11 (78,6)	3 (21,4)	14 (100,0)	0,498**	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100,0)	0,145*
<i>AG</i>	17 (50,0)	17 (50,0)	34 (100,0)		22 (64,7)	12 (35,3)	34 (100,0)		14 (41,2)	20 (58,8)	34 (100,0)	
OMS (Cardesa et al., 2005)												
<i>BD</i>	14 (73,7)	5 (26,3)	19 (100,0)	0,049*	16 (84,2)	3 (15,8)	19 (100,0)	0,110**	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100,0)	0,021*
<i>MD/PD</i>	13 (44,8)	16 (55,2)	29 (100,0)		17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100,0)		10 (34,5)	19 (65,5)	29 (100,0)	

Legenda: BG – Baixo grau; AG – Alto grau; BD – Bem diferenciado; MD – Moderadamente diferenciado; PD – Pobrememente diferenciado;

*Teste do Qui-quadrado **Teste exato de Fisher

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O surgimento de CCEO em indivíduos jovens, com idade inferior a 45 anos, tem aumentado consideravelmente em todo o mundo. Diversos estudos têm mostrado, também, que outros fatores de risco, além do tabagismo e alcoolismo, estão associados ao seu desenvolvimento. Muitos dos casos de CCEO nesse grupo etário mostram um comportamento biológico mais agressivo, comparado aos CCEO em indivíduos idosos, promovendo, assim, um pior prognóstico e uma menor sobrevida do paciente. Embora, pesquisas como esta, analisando parâmetros clínicos e morfológicos de CCEO em pacientes jovens, ainda não tenham sido realizadas no estado do Paraíba. Nossos resultados mostraram que os parâmetros clínicos, como localização anatômica e estágio clínico do CCEO de pacientes jovens se assemelham aos CCEO em pacientes idosos, como é descrito na literatura. No entanto, em relação aos hábitos nocivos, como o tabagismo e alcoolismo, a maioria dos casos não estava relacionado a etiopatogenia. Sugerindo, assim, a participação de outros fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia.

O sistema TNM tem sido utilizado internacionalmente com o objetivo de auxiliar na escolha de uma adequada terapêutica e para estimar a sobrevida dos pacientes. Embora, nem sempre o TNM condiz com o desfecho clínico dos CCEO em pacientes jovens. Nesse contexto, pesquisas são realizadas com o intuito de identificar outros fatores capazes de auxiliar o sistema TNM na determinação do prognóstico dos pacientes jovens com CCEO. A partir daí, os SGHM são avaliados.

Existem na literatura vários SGHM propostos para o CCEO, com o objetivo de utilizá-los como indicadores de prognóstico desta neoplasia. No entanto, os resultados são bastante conflitantes. E no tocante a avaliação dos SGHM em CCEO em pacientes jovens, a literatura ainda é bastante escassa. No estudo ora realizado, foram utilizados dois SGHM, onde o proposto pela OMS (2005) mostrou ser o melhor sistema para indicar o comportamento biológico nestes tumores.

Nossos resultados sugerem, em conjunto com os dados provenientes de estudos de CCEO em pacientes jovens, a realização de futuras pesquisas no tocante a avaliação da etiopatogenia desta neoplasia em indivíduos com idade inferior a 45 anos de idade, e da possível utilização do SGHM da OMS (2005) como fator preditivo para a sobrevida geral dos pacientes jovens acometidos pelo CCEO.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, RP et al. A pioneering epidemiological study investigating the incidence of squamous cell carcinoma of tongue in a Portuguese population. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v.17, n.4, p.550-4., Jul 2012.

ANTUNES, AA et al. Câncer da língua: estudo retrospectivo de vinte anos. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.**, v.36, n.3, p.152-4, 2007.

ARAÚJO JÚNIOR, R.F., COSTA, A.L.L., RAMOS, C.C.F. Clinical-pathological parameters as prognostic indicators in oral squamous cell. **Pes Bras Odontoped Clin Integr**, v.6, n.2, p.125-30, 2006.

BEENA, V.T. et al. Oral cancer in young non-habitual females: a report of four cases and review of the literature. **Aust Dent J**, v.56, p. 322-7, 2011.

BENEVENUTO, T.G. et al. Immunohistochemical comparative analysis of cell proliferation and angiogenic index in squamous cell carcinomas of the tongue between young and older patients. **Appl Immunohistochem Mol Morphol**, v. 20, n.3, p. 291-7, 2012

BRYNE, M. Is this invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostications? **Oral Dis**, v.4, p.70-7, 1998.

BRYNE, M; KOPPANG,HS; LILLEN, R. New malignancy grading is a better prognostic indicator than “Broders” grading in oral squamous cell carcinomas. **J Oral Pathol. Med**, v.18, p.432-437, 1989.

CARDESA, A et al. Squamous cell carcinoma. *In*: BARNES, L. et al. **World Health Organization classification of tumor: pathology and genetics of head and neck tumors**. Lyon: IARC Press, p. 118-121, 2005.

COARACY, AEV et al. Correlação entre os dados clínicos e histopatológicos dos casos de carcinoma espinocelular oral do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, em São Luís, MA. **J Bras Patol Med Lab**. 2008; 44: 31-5.

COSTA, ALL; ARAÚJO JÚNIOR, RF; RAMOS, CCF. Correlação entre a classificação clínica TNM e as características histológicas de malignidade do carcinoma epidermóide oral. **Rev Bras Otorrinolaringol.**,v.71, n.2, 181-7, mar./abr. 2005.

FALAKI, F. et al. Clinical and histopathological analysis of oral Squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: A retrospective study and review of literatures. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.16, n.4, p.473-7, 2011.

FERREIRA, FV et al. Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: A brief approach. **Braz Dent J**, v.23, n.5, p.586-590, 2012.

FRANÇA, DCC et al. Unusual presentation of oral squamous cell carcinoma in a young woman. **SQU Medical Journal**, v.12, Issue 2, May 2012.

FRIEDLANDER, P. L. et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. **Head Neck**, v. 20, p.363-368, 1998.

HARRIS, S.L. et al. Association of p16INK4a overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. **Head Neck**, v.33, n.11, p.1622-7, 2011.

HARRIS, S.L. et al. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. **Head Neck**, v.32, p.499–503, 2010.

HIROTA, S.K. et al. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: A comparative analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.13, n.4, p.227-31, 2008.

HO, HC et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. **Eur Arch Otorhinolaryngol.**, v.265, n.1, p.57-61, 2008

INCA. Sistema de informações sobre mortalidade. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em: 22/04/2013.

KRUSE, AL et al. Oral squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients. **Head Neck Oncol**, v.2, p.24, 2010.

KAMINAGAKURA, E. et al. Case-control study on prognostic factors in oral squamous cell carcinoma in young patients. **Head Neck**, v.32, n.11, p.1460-6, 2010.

KAMINAGAKURA, E et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. **Int J Cancer**, v. 130, p.1726–1732, 2012.

LINDENBLATT, R.C.R et al. Oral Squamous cell carcinoma grading systems – analysis of the best survival predictor. **J Oral Pathol Med**, v.41, p. 34-39, 2012.

LOURENÇO, SQC et al. Classificações histopatológicas para o carcinoma de células escamosas da cavidade oral: Revisão de sistemas propostos. **Rev Bras de Canc**, v.53, n.3, p. 325-333; 2007.

MALLET, Y. et al. Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less. **Acta Otolaryngol**, v.129, p.1503-8, 2009.

MANNARINI, L et al.. Human Papilloma vírus (HPV) in head and neck region: review of literature. **Acta Otorhinol Ital**, v.29, p.119-126, 2009.

MELO, AUC et al. Informação e comportamento preventivo de cirurgiões-dentistas do Programa Saúde da Família de Aracaju a respeito de câncer bucal. **Rev Bras Cir Cabeça Pescoço**, v.37, n.2, p.114-119, 2008.

MONSJOU, HS et al. Human papillomavirus status in young patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Int. J. Cancer**, v.130, p.1806–1812, 2012.

MONTI, LM et al. Carcinoma escamoso oral: análise retrospectiva de 185 casos. **Rev Odontol de Araçatuba**, v.31, n.1, p. 34-37, Janeiro/Junho, 2010.

MORRIS, LGT e GANLY, I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. **Oral Oncol**, v.46, p.292–296, 2010.

MÜLLER, S et al. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971–2006. The Emory University Experience. **Head Neck Pathol**, v.2, p.60–66, 2008.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral e maxilofacial**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p.410-415.

PATEL, S.C. et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. **J Clin Oncol**, v. 29, n.11, p.1488-94, 2011.

QUAEDVLIEG, PJ et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. **Histopathology**, v.49, n.3, p.256-64, 2006.

RIBEIRO, A.C.P. et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: A descriptive study in Brazilians. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.47, p.95-8, 2009.

SABA, NF et al. Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue and tonsils: A Surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. **Clin Stud Oncol**, v.81, p.12–20, 2011.

SASAKI, T et al. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. **J Oral Pathol Med.**, v.34, p.129-33, 2005.

SASSI, L. M. et al. Carcinoma espinocelular de boca em paciente jovem: relato de caso e avaliação dos fatores de risco. **Rev Sul-Bras Odontol.**, v.7, n.1, p.105-109, mar, 2009.

SAWAIR, FA et al. Invasive front grading: reliability and usefulness in the management of oral squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med**, v.32, n.1, p.1-9, 2003.

SHERIN, N. et al. Changing trends in oral cancer. **Indian J of Canc**, v.45, issue 3 93, july–september, 2008.

SILVEIRA, EJ et al. Correlation of clinical, histological, and cytokeratin profiles of squamous cell carcinoma of the oral tongue with prognosis. **Int J Surg Pathol.**, n.15, p.376-83, 2007.

SOBIN, LH; WITTEKIND, C. **TNM Classification of malignant tumours**. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.

SOUDRY, E et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. **Clin Otolaryngol**, v.35, p.307-12, 2010.

SOUSA, FACG. Estudo epidemiológico descritivo do carcinoma epidermóide bucal em uma população brasileira. **Cienc Odontol Bras.**, v.11, n.4, p.24-29, out./dez, 2008.

TEXEIRA, AKM et al. Espinocelular da cavidade bucal: um estudo epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.55, n.3, p.229-236, 2009.

UDEABOR, SE et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. **Head Neck Oncol**, v.28, n.4, p.2-7, 2012.

VERED, M. et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. **J Cancer Res Clin Oncol**, v.136, n.7, p.1039-48, 2010.

WEIJERS, M et al. Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth: retrospective study in 128 patients. **J Oral Pathol Med**, v.38, p.343–347, 2009.

WOOLGAR, JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncol**, v.42, n.3, p.229-39, 2006

APÊNDICE A

FICHA INDIVIDUAL

• IDENTIFICAÇÃO

Nº do prontuário: _____ Ano: _____ Nº da biópsia: _____

• DADOS CLÍNICOS

Sexo: _____ Idade: _____ Raça: _____

Hábitos nocivos: _____

Localização anatômica: _____ Estadiamento clínico: _____

Tratamento: _____ Presença de metástase: _____

• ANÁLISE HISTOPATOLOGICA

- **SGHM proposto por Bryne (1998); Silveira et al. (2007)**

Lâmina HE: _____

1. Grau de ceratinização

- 1 () Altamente ceratinizada (mais de 50% das células)
 2 () Moderada ceratinizada (20 a 50% das células)
 3 () Mínima ceratinização (5 a 20% das células)
 4 () Nenhuma ceratinização (0 a 5% das células)

2. Pleomorfismo nuclear

- 1 () Pouco pleomorfismo nuclear (Mais de 75% das células maduras)
 2 () Moderado pleomorfismo nuclear (50% a 75% das células maduras)
 3 () Abundante pleomorfismo nuclear (25% a 50% das células maduras)
 4 () Extremo pleomorfismo nuclear (0 a 25% das células maduras)

3. Padrão de invasão

- 1 () Bordas infiltrativas bem delimitadas
 2 () Cordões, bandas e/ou trabéculas solidas infiltrativas
 3 () Pequenos grupos ou cordões de células infiltrativas (n>15)

4 () Dissociação células difusa e profunda em pequenos grupos e/ou células individuais ($n < 15$)

4. Infiltrado Inflamatório

1 () Infiltrado intenso

2 () Infiltrado moderado

3 () Infiltrado escasso

4 () Infiltrado ausente

() Baixo grau de malignidade [Total 4 a 8] () Alto grau [Total de ≥ 9]

- **SGHM proposto pela OMS (CARDESA et al, 2005)**

Lâmina HE: _____

() Bem diferenciado

() Moderadamente diferenciado

() Pobrementemente diferenciado

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

NORMAS DA REVISTA

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* -
eISSN: 1698-6946

JOURNAL SECTIONS**1. Oral Medicine and Pathology**

Clinicopathological as well as medical or surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, and temporomandibular joints, as well as orofacial neurological disorders, Craneomandibular disorders and Orofacial pain neck and facial pathology, and systemic conditions with an impact on the oral cavity. Gerodontology.

2. Oral Surgery

Surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, bones, teeth, temporomandibular joints, implants, oral surgical procedures. Surgical management of diseases affecting head and neck areas. Laser in Dentistry.

3. Medically compromised patients in Dentistry

Articles discussing medical problems in Odontology will also be included, with a special focus on the clinico-odontological management of medically compromised patients, and considerations regarding high-risk or disabled patients.

4. Implantology**5. Periodontology**

Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal no longer ADMITS:

1. CASE REPORTS.

2. ARTICLES focus on Prosthesis, Community and Preventive Dentistry, Clinical and Experimental Dentistry, Restorative Dentistry, Odontopediatrics, Orthodontics and Endodontics.

In the above cases, we recommend to submit the paper to:

Journal of Clinical and Experimental Dentistry (ISSN 1989-5488) Indexed in SCOPUS and accepted in PubMed Central® (PMC) since 2012
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

This is an Open Access (free access on-line)
<http://www.medicinaoral.com/odo/indice.htm>

ARTICLE SUBMISSION

Articles may only be submitted through our web site.

Log on our web site and we will send you an USER NAME and PASSWORD to submit the article.

<http://www.medoral.es>

In the submit process:

- We only accept word documents, we can not accept pdf e.t.c.). All articles must be sent in a single word document and should include: The title of the article, the authors, the address for correspondence, the Running Title, Key words, abstract, the text of the article, references, tables and legends of the figures.

- FIGURES in JPEG or TIFF format (less size than 3 MB), in 300 dpi. You should not insert the figures in the word document.

- For the citation of the REFERENCES (see at the end of the instructions). All accepted articles of this ONLINE VERSION will be published in ENGLISH and included in the SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (*since 2008*), JOURNAL CITATION REPORTS (*since 2008*), INDEX MEDICUS, MEDLINE, PUBMED, SCOPUS, EMCARE, EMBASE, INDICE MEDICO ESPAÑOL.

Articles will normally be included in one of the different journal sections. Authors should indicate the section in which they wish their article to be included, although the Editor may change this upon advice from reviewers. Articles received will always undergo revision by a committee of experts (*peer review process*). Only original articles will be accepted, authors being responsible for the meeting of this regulation. Authors are also **RESPONSIBLE** for all opinions, results and conclusions contained in articles, which will not necessarily be shared by the journal's Editor and reviewers. All accepted articles become the property of Medicina Oral S.L., and their date of reception and acceptance will be reflected; thus, their subsequent publication in other media is not allowed without written permission by the Editor. Authors will transfer IN WRITING the copyright of their contributions to Medicina Oral S.L.

TYPES OF ARTICLES

1. Research articles: Analytical investigations such as cross-sectional surveys, case-control studies, cohort studies and controlled clinical trials will be recommended for publication. For clinical trials, authors must specify legal permissions obtained. Articles should not exceed 12 pages (including references) in DIN A-4 format, 30 lines per page. Not more than three figures and four tables should be included; up to 30 references.

2. Review articles: Articles of special interest and those entailing an update on any of the topics identified as subjects for this journal will be accepted. They should not exceed 14 pages (references included) in DIN A-4 format, with 30 lines per page. They should contain a maximum of three figures and four tables per article; up to 40 references.

ARTICLE STRUCTURE

Articles should include the following:

1. First page: *This should include the title of the article, as well as a running title, the authors' full name and academic post, and an address for correspondence, including telephone and fax numbers, and e-mail address.*

2. Following pages: *These in turn will include the following headings, according to the type of contribution (research articles, review articles):*

Research articles

— Summary, containing 150-300 words ALWAYS structured as: objectives, study design, results and conclusions.- Key words.- Introduction.- Material and methods: specifying statistical procedures used.- Results.- Discussion.-References.

Review articles

— Summary: containing 150-300 words.- Key words.- Main text, which should when possible be made up of the following paragraphs: Concept, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical picture, Complementary explorations, Diagnosis, Prognosis, Management.-References.

REFERENCES

1. We do NOT accept book references.
2. We only admit references of articles INDEXED in PubMed-Medline.
3. The references should be numbered consecutively in order of appearance, being quoted in parentheses in the text. Unpublished observations and personal communications should not be included as references. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals format is required throughout. http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Example: Authors numbering six or less should all be quoted; when more authors are present, first six names will be quoted, followed by et al.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIVinfected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Ethical requirements regarding human and animal experimentation

This journal adheres to the ethical guidelines

- Ethical requirements regarding human experimentation
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

- Ethical requirements regarding animal experimentation
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/a18/>

Information

E-mail: medicina@medicinaoral.com

- *Science Citation Index Expanded*
- *Journal Citation Reports*
- *Index Medicus, MEDLINE, PubMed*
- *Emcare, Embase, SCOPUS*
- *Indice Médico Español*

Indexed in:

Free full-text at PMC (US National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM, USA) since 1012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>

Conflict of interest requirements

A conflicts of interest exists if authors or their institutions have financial or personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their actions. Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships, academic competition, or intellectual passion. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/i3/>) Adopted by the 60th WMA General Assembly, New Delhi, India, October 2009.
2012 World Medical Association, Inc.

All submissions to *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* must include disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interest.

- At the end of the text, under a subheading “Conflicts of interest”, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of financial conflicts include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patents or patent applications, and travel grants, all within 3 years of beginning the work submitted. If there are no conflicts of interest, authors should state that.
- All authors are required to provide a signed statement of their conflicts of interest as part of the author statement form.