

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Roberta Soto Gallert

**Estudo de neoplasias primárias de boca e suas metástases em um
Serviço de Anatomia Patológica**

Florianópolis

2021

Roberta Soto Gallert

**Estudo de neoplasias primárias de boca e suas metástases em um
Serviço de Anatomia Patológica**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gallert, Roberta Soto

Estudo de neoplasias primárias de boca e suas
metástases em um serviço de anatomia patológica / Roberta
Soto Gallert ; orientador, Filipe Ivan Daniel, 2021.
41 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, , Graduação em
Odontologia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Câncer de Boca. 3. Carcinoma de
células escamosas. 4. Metástase. I. Daniel, Filipe Ivan.
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Odontologia. III. Título.

**Estudo de neoplasias primárias de boca e suas metástases em um
Serviço de Anatomia Patológica**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de
Cirurgião Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia

Florianópolis, 14 de abril de 2021.

Prof. Gláucia Santos Zimmermann, Dr^a.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Filipe Ivan Daniel, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Filipe Modolo Siqueira, Dr.
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Angélica Reinheimer, Dr^a
Avaliadora
Unisociesc

AGRADECIMENTOS

Não existe outra possibilidade sem ser começar agradecendo imensamente aos meus pais, **Lovani e Luis**. Vocês que estiveram sempre presentes e me orientando em todos os passos da minha vida, as pessoas que verdadeiramente e de coração torcem pelo meu sucesso e me apoiam. Se eu tive a oportunidade e o privilégio de cursar um curso de carga horária integral, num país tão desigual, foi graças a todo o esforço de vocês. Vocês são minha maior inspiração de força. Obrigada por sempre acreditarem em mim e por todo o apoio e carinho.

Agradeço a todos os **professores** que transbordam a paixão pelas áreas que ensinam, que se alegram de nos passar o seu conhecimento e com o nosso aprendizado. Fico muito feliz por ter tido professores incríveis na UFSC, profissionais excelentes que levarei como referência e inspiração na minha vida profissional. Entre eles o meu orientador, **Filipe Daniel**, que me despertou o gosto pela patologia nas aulas ministradas e me deu a oportunidade de fazer este trabalho com um tema que gosto tanto!

Aos **técnicos e servidores** que são tão importantes para a universidade e que sempre estavam dispostos a nos ajudar.

A Universidade Federal de Santa Catarina, ter a oportunidade de me formar aqui sempre vai ser um dos meus maiores presentes. Sempre terei orgulho de ter estudado aqui, onde temos ensino público e gratuito de qualidade. Ensino que valoriza a pesquisa e se importa com a comunidade. E foi onde vivi anos de aprendizado, estresse, alegrias infinitas e conheci as melhores pessoas e profissionais.

Assim, chego ao agradecimento aos amigos que fiz aqui. **Micheli, Nathalia, Samara e Sara**. É uma alegria gigante pra mim ter encontrado pessoas tão especiais como vocês, cada uma a sua forma. A gente tem tantos momentos vividos juntas, dentro e fora da UFSC e quero levar vocês para a vida. De calouras apavoradas a colegas de profissão. Agradeço por todo apoio, e todas as risadas compartilhadas.

A uma dupla muito querida **Diego e Victor**, que estiveram presentes em tantos trabalhos em grupo, nos ajudando em qualquer dúvida... Ter a amizade de vocês foi muito gratificante ao precisar ficar em uma nova turma. E ao Diego, obrigada por todo material estéril emprestado, rs.

Mas, em especial agradeço a minha dupla: **Tauã**. Dupla, obrigada pelos momentos de aprendizado que tivemos juntos, por me socorrer em todos os perrengues,

por ter tornado as coisas mais leves com a tua amizade e com as risadas. E obrigada por não ser só a minha dupla, mas por ser meu amigo, por todos os conselhos e incentivos. Sei que tu acredita e torce por mim, assim como eu por ti!

Ao **Emerson**, você não poderia ficar de fora, pois teve muito da sua contribuição na minha graduação. Você me apoiou em tantos quesitos que não consigo nem quantificar. Acreditou em mim, me incentivou e se desdobrou para me ajudar no que eu precisasse. Obrigada por ter se importado e se dedicado tanto. Trago sua dedicação como inspiração.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão dessa etapa, obrigada! Espero que seja o início de grandes conquistas!

RESUMO

Apesar dos avanços nos tratamentos, o câncer bucal ainda possui um prognóstico sombrio e uma baixa taxa de sobrevivência. As metástases em linfonodos cervicais e a distância são eventos que pioram este prognóstico, sendo a principal causa de morte por câncer. Assim, este estudo descritivo observacional e retrospectivo, teve por objetivo estudar os casos de metástase de câncer de boca em linfonodos regionais e a distância diagnosticados pelo Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do HU/EBSERH/UFSC. Entre as neoplasias malignas primárias de boca, o Carcinoma de Células Escamosas foi o mais prevalente, onde 37% do total destes casos tiveram linfonodos cervicais comprometidos por metástase. Entre os casos submetidos à cirurgia de esvaziamento cervical, 63% apresentaram linfonodos comprometidos. Quanto as metástases a distância, foram observados em 4% dos casos desta amostra. As metástases cervicais e a distância possuem grande impacto no prognóstico e na escolha de tratamento dos pacientes, resultando em maior morbidade e menores taxas de sobrevida.

Palavras-chave: Câncer de boca. Carcinoma de Células Escamosas. Metástase.

ABSTRACT

Even with the advance on treatments, oral cancer still has a bad prognosis and low surviving rates. The metastasis on cervical linfonodes and distant metastasis are events that worsen this prognosis, making that the main cause of death by cancer. Thus, this observacional descriptive and retrospective study, had the goal of evaluate the oral cancer metastasis on regional linfonodes and distant metastasis cases diagnosed by Serviço de Anatomia Patológica (SAP) from HU/ EBSERH/UFSC. Among the malignant primary oral neoplasias, the Squamous Cells Carcinoma was the most prevalent, and 37% from all the cases had cervical linfonodes compromised by metastasis. The distant metastais were observed in 4% of the cases from this sample. Cervical and distant metastasis have a great impact in patients prognosis, resulting in higher morbidity and lower surviving rates.

Keywords: Oral cancer. Squamous Cell Carcinoma. Metastasis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos de neoplasias malignas de cavidade oral em relação ao sexo.....	24
Tabela 2 – Localização das lesões da neoplasia primária.....	25
Tabela 3 – Gradação histopatológica dos casos de Carcinoma de células escamosas.....	25
Tabela 4 – Tipo de invasão em estruturas adjacentes.....	26
Tabela 5 – Casos com esvaziamento cervical, quantidade média de linfonodos removidos e comprometidos por metástase.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCE Carcinoma de Células Escamosas

INCA Instituto Nacional de Câncer

SAP Serviço de Anatomia Patológica

HU Hospital Universitário

UFSC Universidade Federal de Santa Catarina

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
3 OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4 METODOLOGIA	23
4.1 ASPECTOS ÉTICOS	23
4.2 DELINEAMENTO	23
4.3 AMOSTRA	23
5 RESULTADOS	24
6 DISCUSSÃO	28
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO A – Ata da defesa da apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso	36
ANEXO B - Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa	37
Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido	40

1 INTRODUÇÃO

É esperado para o século 21 que o câncer seja a principal causa de morte e a barreira mais importante para aumentar a expectativa de vida. A incidência e a mortalidade por câncer estão crescendo, as razões são complexas, mas se refletem ao crescimento e envelhecimento da população (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018).

Estima-se que ocorreram 300.400 novos casos e 145.400 mortes por câncer bucal (incluindo câncer de lábio) em todo o mundo para o ano de 2012 (TORRE; BRAY; SIEGEL; FERLAY *et al.*, 2015). Sendo que o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) representa mais de 90% das neoplasias malignas orais (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016).

Apesar dos avanços alcançados nas últimas décadas nos tratamentos, como na cirurgia e na quimioterapia, o câncer bucal ainda possui um mau prognóstico e uma baixa taxa de sobrevivência. E ainda, em pacientes que possuem diagnóstico em estágios mais avançados, existe uma alta incidência de invasão para tecidos circundantes e metástases em linfonodos e à distância. De modo que as metástases são o evento mais temido nos tumores malignos e a principal causa de morte por câncer. E, portanto, o principal determinante prognóstico do câncer bucal é o risco de metástase cervical (NOGUTI; MOURA; JESUS; SILVA *et al.*, 2012).

Atualmente para o tratamento do câncer bucal apenas a cirurgia sozinha não é considerada ideal, tendo como adjuvantes a quimioterapia e a radioterapia. Apenas lesões de câncer bucal em estágios iniciais são tratadas apenas com remoção cirúrgica, casos sem disseminação em linfonodos e nenhuma evidencia clínica de metástase. E ainda, disseções de pescoço, tornaram-se procedimentos cirúrgicos de rotina em uma tentativa de prevenir metástases ocultas (NOGUTI; MOURA; JESUS; SILVA *et al.*, 2012). Assim, muitas vezes são realizadas essas cirurgias de disseção radicais do pescoço, onde é feita a remoção em bloco das estruturas linfáticas (linfadenectomia), preservando as estruturas não linfáticas e também o esvaziamento cervical seletivo, que consiste na remoção de grupos selecionados de linfonodos cervicais. (CARLSON; CHEUNG; SMITH; PFOHL, 2006)

Levando em consideração o impacto da metástase cervical e a distância no prognóstico e no tratamento dos casos de câncer bucal, este estudo teve por objetivos avaliar e determinar a incidências destas metástases, bem como determinar a proporção de linfonodos comprometidos nos casos de esvaziamento cervical.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O câncer bucal, assim como outras neoplasias malignas, ocorre devido ao acúmulo de alterações em genes que codificam proteínas envolvidas no ciclo celular, na sobrevivência celular, na motilidade e na neoformação vascular (angiogênese). Deste modo, nas fases de iniciação e promoção do câncer bucal, ocorrerá a perda do controle do ciclo celular, resultando em proliferação aumentada e apoptose reduzida. Em seguida haverá aumento da motilidade celular tumoral, que propicia a invasão nos tecidos e a metástase (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008).

De acordo com INCA foi estimado para cada ano do triênio 2020-2022, no Brasil, a ocorrência de 11.180 novos casos de câncer de cavidade oral em indivíduos do sexo masculino e 4.010 novos casos para o sexo feminino. O câncer de cavidade oral (sem considerar os tumores de pele não melanoma) em homens é quinto mais frequente na região Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil. Nas regiões Sul e Norte ocupa a sexta posição. Já entre as mulheres é décimo primeiro mais frequente na região Nordeste, décimo segundo na região Norte. Enquanto nas regiões Sudeste e Centro-Oeste ocupa a décima terceira posição e na Região Sul ocupa a décima quarta posição (INCA, 2019). O câncer bucal é o sexto tipo de câncer mais comum e o CCE representa mais de 90% de todas as neoplasias malignas que ocorrem na cavidade oral (CHOI; MYERS, 2008; MARKOPOULOS, 2012; NEVILLE; DAY, 2002). A maioria dos casos registrados atingiram pessoas com idade de 50 anos ou mais, tendo predileção pelo sexo masculino em uma proporção de 1,5:1 (WARNAKULASURIYA, 2009). Apesar do CCE ser o tipo de câncer mais frequente, outras neoplasias também podem acometer a cavidade oral, como o carcinoma verrucoso, linfoma, carcinoma adenoide cístico, entre outros. (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016)

Um dos principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento do CCE é a utilização do tabaco, tanto para o hábito de fumo de tabaco quanto no uso de tabaco sem fumaça (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008). Cerca de 80% dos pacientes com câncer bucal são tabagistas, visto que há mais de 70 substâncias carcinogênicas presentes no fumo do tabaco (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Sabe-se que, o uso de álcool em associação com tabaco eleva o

risco para o desenvolvimento da doença em até 15 vezes entre usuários crônicos das substâncias, em comparação com os não usuários (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; MARKOPOULOS, 2012).

Acredita-se que o álcool contribua para o maior risco de câncer por causar uma irritação na mucosa, aumentando a permeabilidade do epitélio bucal e atuando como um solvente dos agentes carcinogênicos (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008). Além disso, estudos têm relatado risco de duas a quatro vezes maior para o desenvolvimento de CCE, mesmo com o controle do uso de tabaco (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Isso provavelmente se deva ao fato de que o etanol presente em bebidas alcoólicas é metabolizado em acetaldeído, um conhecido agente carcinogênico. Entre os demais fatores de risco associados estão a radiação ultravioleta (para os casos de carcinoma de células escamosas labial - CCEL), infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e deficiências nutricionais (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008).

Existem lesões que precedem o câncer de boca durante a fase inicial do seu desenvolvimento, sendo denominadas potencialmente malignas, apesar de nem todas progredirem para câncer. (MAIA; CRUZ; LEÃO; CAVALCANTI, 2013) Então, essas lesões potencialmente malignas apresentam-se como placas bem delimitadas, podendo ser brancas (leucoplasia), vermelhas (eritroplasia) ou, ainda, podem possuir uma mistura entre áreas brancas e vermelhas (eritroleucoplasia). Sendo consideradas, então, lesões potencialmente malignas. (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). As lesões mais frequentemente associadas ao desenvolvimento do CCE são as eritroleucoplasias, apresentando rugosidade e certa perda da elasticidade normal da área da mucosa afetada. Geralmente durante esta fase inicial não há dor associada, mas pode haver certo desconforto (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010).

Com o avanço da lesão, o CCE apresenta-se mais frequentemente como uma lesão endofítica, geralmente sendo uma úlcera de bordos elevados e firmes à palpação. O CCE também pode manifestar-se como uma lesão exofítica, tendo superfície irregular, vegetante, papilífera ou verruciforme com sua superfície geralmente ulcerada. A lesão exofítica também será uma lesão firme à palpação (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; MARKOPOULOS, 2012; NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008). Estas lesões são crônicas e não cicatrizam, sendo geralmente indolores. Porém, quando há invasão profunda nos tecidos, dor e disfagia

poderão ser queixas presentes (BAGAN; SARRION; JIMENEZ, 2010; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008).

O CCE é histologicamente caracterizado por apresentar ilhas e cordões de células epiteliais neoplásicas. Estas células possuem citoplasma eosinofílico e núcleos aumentados sendo, frequentemente, hipercromáticos e há uma relação núcleo-citoplasma aumentada. Podem ser observados graus variados de pleomorfismo celular e nuclear, assim como variada presença, intensidade e diâmetro das pérolas de queratina (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; VIEIRA; MINICUCCI; MARQUES; MARQUES, 2012).

A invasão ocorre de modo que as células individuais, lençóis ou ilhas proliferam para o interior do tecido conjuntivo desprendidas do epitélio superficial. Esta invasão destrói tecido sadio, podendo se estender em profundidade para o tecido adiposo, muscular ou ósseo. A neoplasia pode induzir a angiogênese e, eventualmente, uma densa fibrose. Com frequência há grande resposta celular inflamatória predominantemente mononuclear e a necrose pode estar presente (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; VIEIRA; MINICUCCI; MARQUES; MARQUES, 2012).

A gradação histopatológica do CCE baseia-se no grau de semelhança com o epitélio pavimentoso normal e na quantidade de produção de queratina. Neoplasias que lembram o tecido de origem, que crescem em menor velocidade e metastatizam em estágios tardios são denominadas bem diferenciadas, ou de grau I. Em contrapartida, as neoplasias denominadas pouco diferenciadas, ou de grau III, possuem acentuado pleomorfismo celular/nuclear com predomínio de células imaturas, inúmeras mitoses atípicas, pouca ou nenhuma produção de queratina, possuem crescimento rápido e capacidade de metástase precoce. Uma neoplasia com característica microscópica entre estas duas gradações, é denominada moderadamente diferenciada, ou de grau II (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; VIEIRA; MINICUCCI; MARQUES; MARQUES, 2012).

A escolha do tratamento para o CCE é orientado com base no estadiamento, um meio de quantificação que tem como base o tamanho da neoplasia e a extensão da metástase (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). As lesões iniciais de CCE intraoral são geralmente tratadas com cirurgia, já as lesões moderadamente avançadas costumam ser tratadas por cirurgia seguida de radioterapia associada à quimioterapia (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Casos de CCE muito avançados ou inoperáveis são

tipicamente tratados com radioterapia associada a quimioterapia (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; TAO; AUPERIN; GRAFF; LAPEYRE *et al.*, 2017).

Todos os pacientes tratados com sucesso devem lidar com as sequelas do seu tratamento, que podem afetar a aparência e a função do paciente (como comer, deglutir e falar). Para a maioria dos países a taxa de sobrevida estimada de 5 anos é de cerca de 50% para CCE incluindo língua a orofaringe (WARNAKULASURIYA, 2009). Geralmente o prognóstico diminui não apenas pelo sítio anatômico, mas também para estágios avançados da doença. Tanto para o CCE bucal quando para o CCE labial, o estadiamento é o melhor fator prognóstico, de modo que, para a neoplasia maligna em língua no estágio I a sobrevida para 5 anos é de até 80%, enquanto para o estágio IV esse índice pode cair para até 15% (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; WARNAKULASURIYA, 2009). O melhor prognóstico é para o CCE labial, com taxa de sobrevida em 5 anos de mais de 90%. Isso provavelmente se deve ao fato de que a maioria dos cânceres de lábio são diagnosticados em estágios iniciais (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; WARNAKULASURIYA, 2009).

2.2 METÁSTASE

O processo de metástase é muito complexo, o seu desenvolvimento envolve a formação de novos vasos sanguíneos e linfáticos, crescimento, escape da vigilância imune, transporte para outros sítios incluindo adesão, invasão subsequente do órgão metastático e a proliferação tumoral neste local secundário. Então, para uma metástase bem sucedida são necessárias certas características do câncer como autonomia na sinalização do crescimento, evasão da apoptose, falta de resposta à sinalização inibitória do crescimento, replicação ilimitada e angiogênese (SANO; MYERS, 2007).

Apesar dos avanços em tratamentos para o câncer, a taxa de sobrevida em 5 anos permanece praticamente inalterada nas últimas décadas. Isso se deve ao fato de que os pacientes continuam a morrer devido a metástases regionais e a distância, embora a recorrência local e segundos tumores primários também sejam a causa de morte desses pacientes (SANO; MYERS, 2007).

O CCE possui tendência a metastatizar para os linfonodos cervicais considerando a grande rede linfática regional, tendo o envolvimento destes em até 40% para os casos de CCE intraoral. Porém, o risco de metástases regionais varia de acordo

com a região anatômica da lesão (AL-MAMGANI; VERHEIJ; VAN DEN BREKEL, 2017; NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Deste modo, no passado foi sugerido que para o tratamento efetivo deveria ser feita a cirurgia de dissecação cervical radical, ou seja, a remoção em bloco dos vasos linfáticos e estruturas não linfáticas associadas como a veia jugular interna, glândula submandibular, músculo esternocleidomastóideo e nervo acessório espinhal. Apesar de ter sido um método confiável, está muito associado ao estado de morbidade dos pacientes. Deste modo, ao longo dos anos foram realizadas modificações na técnica, com objetivo a diminuir a morbidade. São então técnicas mais favoráveis a dissecação modificada radical do pescoço (com preservação das estruturas não linfáticas) e o esvaziamento cervical seletivo (remoção de grupos selecionados de linfonodos cervicais) (CARLSON; CHEUNG; SMITH; PFOHL, 2006; NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016).

As metástases do CCE ocorrem principalmente através dos vasos linfáticos para os linfonodos cervicais ipsilaterais. A consistência de um linfonodo metastático é geralmente de firme à pétreo, indolor e aumentado de tamanho. Quando há perfuração da cápsula do linfonodo e as células neoplásicas invadem os tecidos circundantes é chamado de disseminação extracapsular, que resulta em sensação de fixação do linfonodo com falta de mobilidade à palpação. A disseminação extracapsular está associada a um prognóstico desfavorável, incluindo maior risco de recidiva locorregional, metástase a distância e menores taxas de sobrevida (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016).

Os carcinomas de lábio inferior e assoalho bucal possuem tendência a se disseminar para os linfonodos submentonianos, já os localizados nas porções posteriores da boca para os linfonodos jugulares superiores e digástricos. As neoplasias de orofaringe, devido a sua drenagem linfática, possuem metástase geralmente localizadas na cadeia de linfonodos jugulodigástrica e linfonodos retrofaríngeos (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016).

A incidência de metástase a distância varia de 5 a 24% em relatórios clínicos e é superior a 40% em alguns exames de autópsia (SANO; MYERS, 2007). A incidência de metástases a distância possui correlação com o estágio da doença, com estudo demonstrando taxas maiores para tumores em estágio IV, sendo cerca de 20% (FERLITO; SHAHA; SILVER; RINALDO *et al.*, 2001). Porém, a ocorrência de metástases a distância sem a previa ocorrência de metástase em linfonodos é rara, sendo uma progressão da doença. Assim, o risco para metástase a distância pode estar mais

relacionado com a presença da doença nos linfonodos do que ao tamanho e estágio do tumor primário (SANO; MYERS, 2007).

Os locais mais comuns para o desenvolvimento de metástases a distância são os pulmões, ossos e fígado, mas qualquer parte do corpo pode ser afetada (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016; SANO; MYERS, 2007). Segundo o estudo de Holsinger (2000, apud FERLITO, 2001) foi demonstrado que os locais comumente afetados por metástase a distância eram pulmões (65,9%), seguido dos ossos (22,3%) e fígado (9,5%) (FERLITO; SHAHA; SILVER; RINALDO *et al.*, 2001). A taxa de sobrevivência em 5 anos de pacientes com CCE que desenvolvem metástase a distância é de 21% (SANO; MYERS, 2007).

Mesmo a metástase não sendo um evento precoce para o CCE, devido ao diagnóstico tardio, aproximadamente 21% dos pacientes apresentam metástases cervicais ao diagnóstico (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Sendo que, para região de língua e assoalho de boca, essa taxa costuma ser maior, de 30% a 40% (SEKI; SANO; YOKOO; OYAMA, 2016). Em contrapartida, as neoplasias que surgem em região posterior, na orofaringe, são propensas a metástases precoces. Em estudos populacionais, mais de 50% dos indivíduos afetados por CCE possuem linfonodos cervicais positivos no momento do diagnóstico e 1 em cada 10 já possuem metástase a distância no mesmo momento (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Em relação à incidência de metástase a distância, um estudo demonstrou maiores taxas para tumores primários em hipofaringe (60%), seguido da base da língua (53%) e porção anterior da língua (49%) (KOTWALL; SAKO; RAZACK; RAO *et al.*, 1987).

Quanto à classificação histológica do grau de malignidade em relação à presença de metástases em linfonodos cervicais, um estudo utilizou a classificação de Anneroth, que é um sistema composto por seis variáveis histológicas de igual valor para a determinação do grau de malignidade, sendo três ligadas à população celular do tumor (grau de ceratinização, polimorfismo nuclear e número de mitoses) e as outras três ligadas à relação tumor-hospedeiro (padrão de invasão, estágio de invasão e resposta inflamatória). Cada parâmetro recebeu pontuação de 1, 2, 3 ou 4. Os pontos obtidos em cada parâmetro foram somados de modo que a classificação final ficou: G-I com pontuação de 5 a 10, G-II de 11 a 15, G-III de 16 a 20 e G-IV com mais de 20 pontos. Deste modo, foi demonstrado que 52% dos casos estavam em G-I e destes 16% possuíam linfonodos cervicais palpáveis positivos para metástase, 46% dos casos estavam em G-II

e destes 52,4% com metástase em linfonodos palpáveis e apenas 2% dos casos estavam em G-III, destes 2% com linfonodos cervicais palpáveis positivos para metástase (AKHTER; HOSSAIN; RAHMAN; MOLLA, 2011). Sendo assim, foi possível considerar que em G-II a maioria dos casos apresentaram metástases positivas. Assim, casos deste grau apresentam uma exigência maior quanto à investigação de metástase em linfonodos (AKHTER; HOSSAIN; RAHMAN; MOLLA, 2011).

O estudo de Hung et al. (2006) (HUNG; CHANG; LIU; LUI *et al.*, 2006) teve por objetivo avaliar e comparar a expressão da glicoproteína transmembrana E-caderina (E-cad) nos tumores primários e metastáticos de alguns casos de CCE. A E-cad possui papel fundamental na adesão celular, sendo que a perda da adesão celular está associada com a morfologia do tumor, fenótipos invasivos e com as metástases à distância (HUNG; CHANG; LIU; LUI *et al.*, 2006). Foi observada uma redução progressiva da imunoreatividade de E-cad nos processos de carcinogênese quando comparados em mucosa normal, lesões pré-cancerizáveis e CCE. Porém, ao realizar a comparação entre o tumor primário e metastático de CCE, foi observado o reaparecimento da imunoreatividade de E-cad nos tumores metastáticos (HUNG; CHANG; LIU; LUI *et al.*, 2006). A maioria dos casos com E-cad negativo, nos tumores primários, estavam relacionados a tumores moderadamente diferenciados ou mal diferenciados e, ainda, casos de E-cad negativa possuíam característica mais invasiva (HUNG; CHANG; LIU; LUI *et al.*, 2006). Como resultado do estudo foi observado que 60% dos casos tiveram aumento da imunoreatividade de E-cad no tumor metastático de CCE, em comparação ao tumor primário. Os casos de imunoreatividade positiva de E-cad para tumores metastáticos apresentaram taxa de sobrevivência significativamente mais baixa e pior prognóstico. Além disso, casos de imunoreatividade negativa nos tumores metastáticos apresentaram melhor prognóstico (HUNG; CHANG; LIU; LUI *et al.*, 2006).

Sobre a análise do tumor primário e da metástase de linfonodos do pescoço de casos de CCE, o estudo de Liu, et al. (1987) (LIU; LIN; CHEN; CHANG *et al.*, 2006) utilizou imunohistoquímica para avaliar a expressão de PIK3CA (LIU; LIN; CHEN; CHANG *et al.*, 2006), este gene que seria responsável por codificar quinases envolvidas no processo de sinalização celular (VOLINIA; HILES; ORMONDROYD; NIZETIC *et al.*, 1994). Como resultado 80% dos tumores primários de CCE avaliados apresentavam atividade de imunoreatividade para PIK3CA moderada ou forte, enquanto que o epitélio normal adjacente possuiu imunoreatividade para PIK3CA negativa ou fraca. A diferença

comparativa entre os resultados referentes ao tecido primário e metastático não foi significativa. Porém, houve maiores ganhos de PIK3CA no CCE metastático em comparação com os tumores primários. Deste modo, observou-se que PIK3CA é sobreexpresso confirmando que a amplificação deste gene está envolvida na progressão do tumor (LIU; LIN; CHEN; CHANG *et al.*, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os casos de metástase de câncer de boca em linfonodos regionais e a distância diagnosticados pelo Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do HU/EBSERH/UFSC.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar a incidência de metástase linfonodal e a distância nos casos de câncer bucal da amostra estudada;

Determinar a proporção de linfonodos comprometidos por metástase nos casos de esvaziamento cervical.

4 METODOLOGIA

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e somente após sua aprovação, teve início sua coleta de dados. O projeto obteve aprovação em junho de 2018 (Parecer nº 2.695.02600, CAAE nº 88962918.3.0000.0121, Anexo B).

4.2 DELINEAMENTO

Estudo descritivo observacional e retrospectivo.

4.3 AMOSTRA

A amostra foi por conveniência, constituída por pacientes diagnosticados com Câncer Bucal a partir dos registros do Serviço de Anatomia Patológica do HU/EBSERH/UFSC, entre os anos de 2007 a 2018. Os participantes foram contatados e convidados a participarem da pesquisa, além de solicitados a assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo C).

A partir deste ponto, foram determinados aqueles que apresentaram tumores metastáticos em linfonodos e/ou a distância, cujo material estava disponível no Serviço de Anatomia Patológica do HU/EBSERH/UFSC. Foram coletadas informações clínicas como idade, sexo e localização da lesão. Foram coletadas também, a partir dos laudos, informações como gradação histopatológica dos tumores primários, número de linfonodos removidos (livres e comprometidos por metástase), margens livres ou comprometidas da peça cirúrgica e presença de invasão perineural, angiolinfática ou vascular.

5 RESULTADOS

Foi localizado um total de 60 casos de câncer de boca nos registros do SAP do HU/EBSERH/UFSC. A Tabela 1 demonstra a distribuição de casos em relação ao tipo de tumor e a porcentagem perante o sexo dos pacientes.

Tabela 1 – Casos de neoplasias malignas de cavidade oral em relação ao sexo

Casos neoplasia maligna de boca	Sexo masculino	Sexo feminino	Total
Carcinoma de Células Escamosas	48 (86%)	8 (14%)	56
Carcinoma Adenóide Cístico	2 (100%)	0 (0%)	2
Carcinoma Verrucoso	0 (0%)	1 (100%)	1
Linfoma	1 (100%)	0 (0%)	1

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas da presente amostra foi de 59 anos (desvio padrão de 10,08 anos) no momento do diagnóstico, variando de 35 a 78 anos. Dos 56 pacientes, 14 não possuíam registro referente à idade e foram excluídos do cálculo da média de idade. Referente às demais neoplasias malignas de cavidade oral, não havia registro da idade destes pacientes.

Quanto a localização do tumor primário de maior prevalência foi em região de assoalho de boca, representando 22% dos casos. A Tabela 2 traz os dados quanto a quantidade de casos e suas respectivas regiões afetadas pelas neoplasias, sendo que, em seis casos havia mais de uma região afetada descrita.

Tabela 2 – Localização das lesões da neoplasia primária

Localização da lesão	Quantidade de casos envolvendo a região (%)
Assoalho de boca	13 (22%)
Lábio inferior	11 (18%)
Língua	7 (12%)
Bordo de Língua	5 (8%)
Mucosa Jugal	5 (8%)
Pilar amigdaliano	3 (5%)
Região retromolar	3 (5%)
Maxila	3 (5%)
Rebordo alveolar	2 (3%)
Palato mole	1 (2%)
Orofaringe	1 (2%)
Mais de uma região descrita	6 (10%)
Total	60

Apenas os casos de CCE apresentavam informação quanto a gradação histopatológica dos tumores, sendo que para 5 casos essa informação não estava presente nos laudos de biopsia ou excisão cirúrgica. A tabela 3 demonstra as gradações encontradas.

Tabela 3 – Gradação histopatológica dos casos de Carcinoma de células escamosas

Gradação histopatológica	Quantidade de casos (%)
Pouco diferenciado	6
Moderadamente diferenciado	37
Bem diferenciado	8
Não consta a gradação	5
Total	56

De acordo com os laudos, 51 destes pacientes realizaram como tratamento a cirurgia para remoção da lesão no HU/EBSERH/UFSC. Os demais não receberam este tipo de tratamento ou apenas foram diagnosticados pelo SAP, não realizando o tratamento no HU/EBSERH/UFSC, de forma que a informação sobre o tratamento não estava disponível nos registros. Analisando as informações dos laudos, referente às peças cirúrgicas, 71% apresentavam margens cirúrgicas livres e 29% apresentavam margens comprometidas por células neoplásicas, sendo que 3 laudos não continham esta informação. Quanto à invasão, 62% apresentavam invasão perineural, intraneural, angiolinfática ou vascular. Trinta e oito por cento não possuíam qualquer tipo de invasão

e 6 laudos não traziam esta informação. A Tabela 4 especifica os tipos de invasões observados na amostra.

Tabela 4 – Tipo de invasão em estruturas adjacentes

Invasão	Quantidade de casos (%)
Angiolinfática	1 (2%)
Perineural	9 (20%)
Vascular	1 (2%)
Angiolinfática e Perineural	7 (16%)
Angiolinfática, Perineural e Intraneural	1 (2%)
Perineural e Vascular	9 (20%)
Ausência de invasão	17 (38%)

Dos 51 pacientes que passaram por excisão cirúrgica da lesão, em 30 também foi realizado esvaziamento cervical, havendo linfonodos comprometidos por metástase em 19 casos, representando 63% dos casos em que foi realizado o esvaziamento cervical e 37% do total de casos com diagnóstico de CCE. A quantidade total de linfonodos removidos, considerando todos os casos, foi 1031, estando comprometidos 60 destes linfonodos. A Tabela 5 demonstra as informações referentes aos linfonodos.

Tabela 5 – Casos com esvaziamento cervical, quantidade média de linfonodos removidos e comprometidos por metástase

Esvaziamento cervical	N (%)
Totais de casos	
Casos com esvaziamento cervical	30 (59%)
Casos com linfonodos comprometidos	19 (63%)*
Totais de linfonodos	
Linfonodos removidos	1031
Linfonodos comprometidos	60 (6%)
Média de linfonodos	
Média de linfonodos removidos	35,5 ±17,3 (12-93)
Média de linfonodos comprometidos	2,0 ±2,53 (0-9)

*Porcentagem de linfonodos comprometidos nos casos com esvaziamento cervical

Dos 56 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas, em 14 casos há laudos de biopsia ou excisão cirúrgica de recidiva ou novo tumor, representando

25% dos casos. E, ainda, 2 casos de metástase a distância, sendo um em arcos costais e o outro em esôfago médio, representando 4% dos casos.

6 DISCUSSÃO

É estimado pelo INCA que o número de casos novos de câncer de cavidade oral, não melanoma, esperados para o Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 é de 11.180 novos casos entre os homens e 4.010 novos casos entre as mulheres. (INCA), 2019) Considerando-se essa elevada incidência e que a porcentagem de casos de CCE intraoral com metástase em linfonodos regionais pode chegar a até 40% (SEKI; SANO; YOKOO; OYAMA, 2016) este estudo teve o objetivo de avaliar os casos de câncer bucal diagnosticados no HU/EBSERH/UFSC, avaliando as informações obtidas em relação ao tipo de câncer, localização das lesões, idade e sexo dos pacientes, invasão em estruturas adjacentes e metástase em linfonodos e a distância.

Os estudos demonstram que o CCE representa 90% das neoplasias malignas de cavidade oral (AC; TA; BW, 2015; MARKOPOULOS, 2012; NEVILLE; DAY, 2002). O tipo de neoplasia maligna mais observado em nosso estudo também foi o CCE, sendo que 56 pacientes tiveram este diagnóstico em uma amostra de 60 pacientes, representando 93% dos casos. Deste modo, o tipo de câncer mais comum da amostra acompanha o relatado pela literatura.

Para o ano de 2020, de acordo com o INCA, foram estimados 10,69 casos novos de câncer bucal para cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição de câncer mais frequente. Já para mulheres corresponderia a um risco de 3,71 a cada 100 mil mulheres, sendo o décimo terceiro tipo de câncer mais frequente entre elas, chegando a uma proporção de 2,8:1 (INCA), 2019). Foi visto na literatura que o CCE atinge mais homens que mulheres em uma proporção de 1,5:1 assim como, a maioria dos casos registrados atingiram pessoas com idade de 50 anos ou mais (WARNAKULASURIYA, 2009). Para os casos de CCE, a maioria dos pacientes diagnosticados neste estudo são do sexo masculino, representando 86% dos casos em uma proporção de 6:1. Em relação a idade, este estudo demonstrou uma média de 59 anos para os casos de CCE.

Em relação à região mais frequentemente acometida por CCE, este estudo demonstrou que o local intrabucal mais comumente afetado por esta neoplasia foi o assoalho de boca, representado 22% dos casos, seguido pela região de lábio inferior e língua. Já na literatura é relatado que, no mundo ocidental, o sítio mais comum para CCE seria a região de língua, sendo esta responsável por 40% a 50% dos casos (CHI; DAY; NEVILLE, 2015). Outro estudo realizado no Brasil relatou como sítios mais

comuns vermelhão do lábio inferior, borda lateral e superfície ventral da língua, rebordo alveolar e assoalho de boca (ALVES; CORREA; DA SILVA; ARAUJO *et al.*, 2017). O fato de o lábio inferior estar entre as regiões mais comumente afetadas tem relação com a exposição solar crônica, comum em países tropicais e com forte influência de fatores socioeconômicos, culturais e profissionais, em agricultores, pescadores e na população de pele clara (ALVES; CORREA; DA SILVA; ARAUJO *et al.*, 2017; SCULLY; BAGAN, 2009). Sobre os demais sítios anatômicos frequentemente afetados, um estudo teve por objetivo avaliar as regiões de maior prevalência de CCE em pacientes fumantes e etilistas e demonstrou que a área mais comumente afetada neste grupo foi a região de assoalho de boca e a retromolar numa taxa de 95% entre os homens para ambos os sítios, já entre as mulheres 75% das lesões foram observadas em assoalho de boca e 68% na região retromolar. Resultados semelhantes foram observados para usuários de álcool (JOVANOVIC; SCHULTEN; KOSTENSE; SNOW *et al.*, 1993).

Avaliando a invasão, 62% da amostra deste estudo apresentava algum tipo de invasão. Sendo as mais encontradas a perineural (20% dos casos), perineural e vascular (20% dos casos) e a invasão angiolinfática e perineural (16% dos casos). Já na literatura, um estudo que avaliou a invasão perineural e a invasão linfovascular em pacientes com estágio avançado de CCE de língua e assoalho de boca observou a presença destas no tumor primário em 40,8% e 50% dos casos respectivamente (JARDIM; FRANCISCO; GONDAK; DAMASCENA *et al.*, 2015). É importante a detecção deste tipo de invasão uma vez que, a invasão linfovascular é uma ferramenta de prognóstico, estando relacionada com menores taxas de sobrevida e altas taxas de recorrência (JARDIM; FRANCISCO; GONDAK; DAMASCENA *et al.*, 2015). Um estudo demonstrou alta incidência de invasão linfovascular em tumores primários de pacientes com metástases cervicais (51%), possuindo relação estatisticamente significativa entre invasão linfovascular e metástases cervicais (JONES; SYKES; BAYMAN; SLOAN *et al.*, 2009).

A invasão perineural também é um indicador relacionado com tumores agressivos, recorrência, aumento da morbidade e mortalidade. Além disso a invasão perineural foi demonstrada como um preditor independente para metástases em pescoço, onde pacientes cN0 com invasão perineural positiva teriam benefícios ao realizar esvaziamento cervical seletivo de níveis I a III, o que reduziria significativamente o risco de recorrência. Um estudo demonstrou que metade dos pacientes com invasão perineural positiva, que não realizaram esvaziamento cervical seletivo, desenvolveram recorrência

regional em até 3 anos após o tratamento, enquanto a porcentagem para aquelas que realizaram foi de apenas 8,5% (CHATZISTEFANOU; LUBEK; MARKOU; ORD, 2017).

Como já citado anteriormente, o CCE possui grande tendência a metástase para região de linfonodos devido à vasta rede linfática da região (AL-MAMGANI; VERHEIJ; VAN DEN BREKEL, 2017). Sendo que, as metástases do CCE ocorrem principalmente através dos vasos linfáticos para os linfonodos cervicais ipsilaterais. Eventualmente as metástases podem ser observadas em linfonodos contralaterais ou bilaterais. Os carcinomas de lábio e assoalho bucal possuem tendência a metastizar para linfonodos submentonianos, enquanto as neoplasias em região mais posterior da boca, possuem tendência a metastizar para os linfonodos superiores digástricos (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016).

Neste estudo, quando avaliado o número total de pacientes com diagnóstico de CCE, foi possível observar uma taxa de 37% de casos com linfonodos comprometidos por metástase. Já entre os pacientes de CCE que realizaram a cirurgia de esvaziamento cervical essa taxa foi de 63%. Porcentagens maiores do que a descrita na literatura, que relata que aproximadamente 21% dos pacientes possuem metástase cervical no momento do diagnóstico (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Porém, essa porcentagem aumenta dependendo da região do tumor primário. Sendo que, para região de língua e assoalho de boca pode chegar entre 30% e 40% (SEKI; SANO; YOKOO; OYAMA, 2016). Deste modo corrobora com o observado neste estudo, onde a maioria dos casos descritos estavam localizados em região de assoalho de boca. Também se sabe que tumores em regiões posteriores, como a orofaringe possuem tendência a metástases precoces, onde mais de 50% dos pacientes afetados por CCE possuem linfonodos comprometidos (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016).

Se sabe que os fatores prognósticos mais significativos são a localização da lesão primária, tamanho da lesão primária e variáveis relacionadas com as metástases em linfonodos, como a extensão, número, localização e envolvimento intra-capsular. Se estes fatores forem encontrados podem reduzir significativamente a probabilidade de controle local e cervical da doença e as taxas de sobrevivência. De modo que, a alta incidência de metástases cervicais no CCE seria um forte argumento para o tratamento eletivo do lado ipsilateral do pescoço (KOWALSKI; BAGIETTO; LARA; SANTOS *et al.*, 2000).

Se tratando de metástases a distância 1 em cada 10 pacientes já a possuem no momento do diagnóstico. Os locais mais comuns para o desenvolvimento de metástase a distância seriam pulmões, fígado e ossos. Porém qualquer parte do corpo pode ser afetada (NEVILLE; DAMM; ALLEN; CHI, 2016). Um estudo demonstrou maiores taxas de metástase a distância para tumores primários de hipofaringe (60%), seguido de base de língua (53%) e porção anterior da língua (49%) (KOTWALL; SAKO; RAZACK; RAO *et al.*, 1987). Neste estudo foi relatado presença de metástase a distância em apenas 4% dos casos. Esta porcentagem pode ter sido menor para esta amostra pois essa informação pode não estar presente nos laudos do SAP ou devido ao paciente não continuar o tratamento no HU/EBSERH/UFSC.

7 CONCLUSÃO

A partir deste estudo foi possível observar que:

- Os casos de metástase de câncer de boca acontecem com certa frequência pois, quando se trata de metástase em linfonodos regionais, quase metade dos pacientes com diagnóstico de CCE da presentes amostra apresentavam metástase em linfonodos regionais;
- Para os casos de CCE em que foi realizado como parte do tratamento a cirurgia de esvaziamento cervical, mais da metade dos pacientes possuíam linfonodos comprometidos por metástase;
- Quando se trata de metástases a distância para os casos de CCE a incidência foi menor que a encontrada na literatura, podendo ser devido a esse tipo de dado não constar nos laudos do SAP, ou devido aos pacientes terem continuado o tratamento em outro local.

Isso reforça a importância do diagnóstico precoce das lesões de câncer de boca uma vez que, havendo metástases regionais e a distância, há maior estado de morbidade para o paciente e menores taxas de sobrevida.

REFERÊNCIAS

AKHTER, M.; HOSSAIN, S.; RAHMAN, Q. B.; MOLLA, M. R. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *In: J Oral Maxillofac Pathol*, v. 15, p. 168-176, 2011.

AL-MAMGANI, A.; VERHEIJ, M.; VAN DEN BREKEL, M. W. M. Elective unilateral nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma: A paradigm shift. **Eur J Cancer**, 82, p. 1-5, 2017.

ALVES, A.; CORREA, MB.; DA SILVA, K.; ARAUJO, LM. *et al.* Demographic and Clinical Profile of Oral Squamous Cell Carcinoma from a Service-Based Population. **Brazilian dental journal**, 28, n. 3, 2017.

BAGAN, J.; SARRION, G.; JIMENEZ, Y. Oral cancer: clinical features. **Oral Oncol**, 46, n. 6, p. 414-417, 2010.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, RL. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, 68, n. 6, 2018.

CARLSON, E. R.; CHEUNG, A.; SMITH, B.; PFOHL, C. Neck dissections for oral/head and neck cancer: 1906-2006. **J Oral Maxillofac Surg**, 64, n. 1, p. 4-11, 2006.

CHATZISTEFANO, I.; LUBEK, J.; MARKOU, K.; ORD, R. The role of perineural invasion in treatment decisions for oral cancer patients: A review of the literature. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, 45, n. 6, 2017.

CHI, A.; DAY, T.; NEVILLE, B. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. **CA: a cancer journal for clinicians**, 65, n. 5, 2015.

CHOI, S.; MYERS, J. N. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. **J Dent Res**, 87, n. 1, p. 14-32, 2008.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, RL. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, 68, n. 6, 2018.

FERLITO, A.; SHAHA, A. R.; SILVER, C. E.; RINALDO, A. *et al.* Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, 63, n. 4, p. 202-207, 2001.

HUNG, K. F.; CHANG, C. S.; LIU, C. J.; LUI, M. T. *et al.* Differential expression of E-cadherin in metastatic lesions comparing to primary oral squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med**, 35, n. 10, p. 589-594, 2006.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil: INCA, 2019

JARDIM, JF.; FRANCISCO, A.; GONDAK, R.; DAMASCENA, A. *et al.* Prognostic impact of perineural invasion and lymphovascular invasion in advanced stage oral squamous cell carcinoma. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, 44, n. 1, 2015.

JONES, HB.; SYKES, A.; BAYMAN, N.; SLOAN, P. *et al.* The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. **Oral oncology**, 45, n. 1, 2009.

JOVANOVIC, A.; SCHULTEN, EA.; KOSTENSE, P; SNOW, GB. *et al.* Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma. **Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, 22, n. 10, 1993.

KOTWALL, C.; SAKO, K.; RAZACK, M. S.; RAO, U. *et al.* Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. **Am J Surg**, 154, n. 4, p. 439-442, 1987.

KOWALSKI, LP.; BAGIETTO, R.; LARA, JR.; SANTOS, RL. *et al.* Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. **Head & neck**, 22, n. 3, 2000.

LIU, C. J.; LIN, S. C.; CHEN, Y. J.; CHANG, K. M. *et al.* Array-comparative genomic hybridization to detect genomewide changes in microdissected primary and metastatic oral squamous cell carcinomas. **Mol Carcinog**, 45, n. 10, p. 721-731, 2006.

MAIA, A.; CRUZ, C.; LEÃO, J.; CAVALCANTI, U. Diagnóstico precoce de lesões orais potencialmente malignas em dois municípios do estado de Pernambuco. **Odontol. Clín.-Cient. (Online)** vol.12 no.1, 2013

MARKOPOULOS, A. K. Current aspects on oral squamous cell carcinoma. **Open Dent J**, 6, p. 126-130, 2012.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; CHI, A. C. **Patologia oral & maxilofacial**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

NEVILLE, B. W.; DAY, T. A. Oral cancer and precancerous lesions. **CA Cancer J Clin**, 52, n. 4, p. 195-215, 2002.

NOGUTI, J.; MOURA, C. F. G. D.; JESUS, G. P. P. D.; SILVA, V. H. P. D. *et al.* Metastasis from Oral Cancer: An Overview, 2012.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia oral: correlações clicopatológicas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

SANO, D.; MYERS, J. N. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. **Cancer Metastasis Rev**, 26, n. 3-4, p. 645-662, 2007.

SCULLY, C; BAGAN, JV. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. **Oral diseases**, 15, n. 6, 2009.

SEKI, M.; SANO, T.; YOKOO, S.; OYAMA, T. Histologic assessment of tumor budding in preoperative biopsies to predict nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. **Head Neck**, 38 Suppl 1, p. E1582-1590, 2016.

TAO, Y.; AUPERIN, A.; GRAFF, P.; LAPEYRE, M. *et al.* Very accelerated radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for N3 head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analysis of two GORTEC randomized trials. **Oral Oncol**, 71, p. 61-66, 2017.

TORRE, L.; BRAY, F.; SIEGEL, RL.; FERLAY, J. *et al.* Global cancer statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, 65, n. 2, 2015.

VIEIRA, R. A.; MINICUCCI, E. M.; MARQUES, M. E.; MARQUES, S. A. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. **An Bras Dermatol**, 87, n. 1, p. 105-114, 2012.

VOLINIA, S.; HILES, I.; ORMONDROYD, E.; NIZETIC, D. *et al.* Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene. **Genomics**, 24, n. 3, p. 472-477, 1994.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral Oncol**, 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.

ANEXO A – Ata da defesa da apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

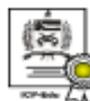
ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 14 dias do mês de abril de 2021, às 10:30 horas, em sessão pública via plataforma RNP (Rede Nacional de Ensino e Pesquisa), pelo serviço *Conferenciaweb*, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Dr. Filipe Ivan Daniel e pelos examinadores:

1 – Dr. Filipe Modolo Siqueira,

2 – Dra. Angélica Reinheimer

a aluna Roberta Soto Gallert apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: **"Estudo de neoplasias de boca e suas metástases em um Serviço de Anatomia Patológica"** como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



Documento assinado digitalmente
Filipe Ivan Daniel
Data: 15/04/2021 13:42:08-0300
CPF: 003.537.459-55
Verifique as assinaturas em <https://x.ufsc.br>

Prof. Filipe Ivan Daniel - Presidente da Banca Examinadora

Angélica Reinheimer

Prof. Angélica Reinheimer - Examinadora 1



Documento assinado digitalmente
Filipe Modolo Siqueira
Data: 16/04/2021 09:44:38-0300
CPF: 213.578.718-30
Verifique as assinaturas em <https://x.ufsc.br>

Prof. Filipe Modolo Siqueira - Examinador 2



Documento assinado digitalmente
Roberta Soto Gallert
Data: 16/04/2021 11:27:37-0300
CPF: 032.826.090-86
Verifique as assinaturas em <https://x.ufsc.br>

Aluna

ANEXO B - Parecer de aprovação do comitê de ética em pesquisa (página 1)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO HISTOPATOLÓGICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE METÁSTASES DE NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMÁRIAS DE BOCA

Pesquisador: FILIPE IVAN DANIEL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88962918.3.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.695.026

Apresentação do Projeto:

Trata o presente projeto de uma pesquisa submetido pelo Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel, que assina a folha de rosto como pesquisador responsável juntamente com o Prof. Rodrigo Otávio Alves de Lima, subchefe do Departamento de Patologia/CCS/UFSC. O projeto é um estudo retrospectivo e observacional que pretende estudar os casos de câncer de boca com metástase em linfonodos regionais e à distância, diagnosticados no Ambulatório de Estomatologia do Núcleo de odontologia Hospitalar do HU/UFSC e no Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFSC. O tamanho da amostra é 40 e será constituída por pacientes diagnosticados com câncer bucal no Ambulatório de Estomatologia do HU/UFSC. Os potenciais participantes serão contatados e convidados a participarem da pesquisa. Somente após sua autorização e assinatura do TCLE serão incluídos na amostra da pesquisa. A partir deste ponto, serão determinados aqueles que apresentaram tumores metastáticos em linfonodos e à distância, cujo material esteja disponível no Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFSC. Serão coletadas informações clínicas como idade, sexo, fatores etiológicos associados, tamanho da lesão primária no momento do diagnóstico, aspecto clínico e localização da lesão; também serão realizadas análises histopatológicas e imunohistoquímicas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estudar os casos de metástase de câncer de boca em linfonodos regionais e à distância.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B (cont.) – Parecer do comitê de ética em pesquisa (página 2)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.005.028

Objetivo Secundário: Determinar a incidência de metástase linfonodal e à distância nos casos de câncer bucal diagnosticados no Ambulatório de Estomatologia do Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC e no Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFSC; Estudar as características microscópicas dos tumores metastáticos e comparar com os tumores primários, quanto ao grau de diferenciação histopatológica; Estudar as características imuno-histoquímicas dos tumores metastáticos e comparar com os tumores primários, utilizando-se marcadores tumorais importantes para o desenvolvimento e progressão das metástases de cânceres de boca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o que foi citado no TCLE apresentado:

Desconfortos/Riscos: Como o material a ser estudado já foi coletado no passado e está armazenado no Serviço de Anatomia Patológica ou Laboratório de Patologia Bucal da UFSC, não haverá nenhum desconforto adicional para essa coleta. Entretanto, como haverá acesso aos seus dados, há um risco de perda de sigilo dessas informações, mas os pesquisadores garantem que tomarão todos os cuidados para evitar que isso ocorra (os dados serão armazenados na sala dos professores responsáveis pela pesquisa e somente terão acesso aos mesmos os integrantes da equipe de pesquisa).

Benefícios: Os benefícios esperados envolvem a produção de conhecimento científico podendo servir de base para outros estudos, e possivelmente tentar ajudar os próximos pacientes que tenham a mesma doença no futuro, facilitando o seu diagnóstico/tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pode contribuir para o conhecimento generalizável sobre o tema.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão incluídos: folha de rosto, projeto de pesquisa, TCLE, autorização do HU e formulário da PB. Todos estão adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B (cont.) – Parecer do comitê de ética em pesquisa (página 3)

Continuação do Parecer: 2.695.026

Considerações Finais a critério do CEP:**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1115860.pdf	02/05/2018 14:23:31		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZ_HU.pdf	02/05/2018 14:23:11	FILIPE IVAN DANIEL	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	25/04/2018 08:56:06	FILIPE IVAN DANIEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/04/2018 08:49:57	FILIPE IVAN DANIEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal.pdf	24/04/2018 08:49:38	FILIPE IVAN DANIEL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 06 de Junho de 2018

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
 (Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido (página 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa "Estudo histopatológico e imuno-histoquímico de metástases de neoplasias malignas primárias de boca", a ser desenvolvido a pela acadêmica Roberta Soto Gallert, do Curso de Graduação em Odontologia da UFSC, sob orientação do Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel e Prof. Dr. Filipe Modolo Siqueira. O (a) Sr. (a) apresenta ou apresentou uma lesão bucal que recebeu diagnóstico e/ou tratamento na UFSC.

Objetivo: Este trabalho pretende estudar as características clínicas e microscópicas (histopatológicas e imuno-histoquímicas) dos tumores metastáticos e primários, uma vez que os tumores primários tenham sido diagnosticados como câncer de boca.

Justificativa: Embora muito se conheça sobre câncer bucal, o seu diagnóstico muitas vezes ainda é feito tardiamente em estágios em que o paciente já tenha desenvolvido metástase. Assim, cada vez mais faz-se necessário conhecer a evolução destas lesões, tanto clinicamente quanto microscopicamente, possibilitando o diagnóstico mais precoce.

Metodologia: Assinando esse termo o (a) Sr.(a) concorda em participar desse trabalho permitindo o acesso ao material pertencente ao senhor (a), que está armazenado na UFSC, e também as informações que estão registradas no seu prontuário (como tempo do seu diagnóstico, características clínicas da sua lesão bucal, evolução de sua doença bucal, tipos de tratamento realizados). As biopsias que você já realizou ou que venha a realizar poderão ser utilizadas para estudar as características microscópicas (histopatológicas e também por uma técnica chamada imuno-histoquímica, a ser realizada dentro do Laboratório de Patologia Bucal da UFSC).

Benefícios: Os benefícios esperados envolvem a produção de conhecimento científico podendo servir de base para outros estudos, e possivelmente tentar ajudar os próximos pacientes que tenham a mesma doença no futuro, facilitando o seu diagnóstico.

Desconfortos/Riscos: Durante a pesquisa você poderá sentir alguns desconfortos decorrentes da realização da biópsia (que será realizada para definir o seu diagnóstico, independente de sua participação na pesquisa), como dor local, sangramento e risco de infecção local. Entretanto, o procedimento será realizado por profissional habilitado, que seguirá todos os protocolos cirúrgicos para minimizar estes riscos/desconfortos. Como haverá acesso aos seus dados, há um risco de perda de sigilo dessas informações, mas os pesquisadores garantem que tomarão todos os cuidados para evitar que isso ocorra (os dados serão armazenados na sala dos professores responsáveis pela pesquisa e somente terão acesso aos mesmos os integrantes da equipe de pesquisa).

Outras informações: O Sr(a) tem a garantia de que receberá respostas ou esclarecimentos a todas as suas perguntas sobre os assuntos relacionados ao trabalho, por meio do contato com os pesquisadores, que assumem o compromisso de proporcionar informações atualizadas obtidas durante o estudo. O Sr(a) não terá nenhuma despesa decorrente desta pesquisa. Os pesquisadores fornecem garantia de ressarcimento diante de eventuais despesas bem como indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, nos termos da lei. O Sr(a) poderá retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer represália/prejuízo a seu atendimento, através dos telefones (48) 37213483 (pesquisadores responsáveis) ou e-mail filipe.daniel@ufsc.br. Os pesquisadores declaram que os dados e amostras coletadas serão utilizadas somente nesta pesquisa e que não serão divulgados dados que o identifique,

Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido (página 2)

garantindo assim o sigilo das informações; além disso, também cumprirão as exigências contidas na Resolução CNS 466/2012 e que o sigilo dos participantes será garantido durante todas as etapas da pesquisa, inclusive na divulgação dos resultados.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu,....., portador do RG/CPF:..... concordo em participar deste trabalho, bem como com a utilização dos dados coletados, desde que seja mantido o sigilo de minha identificação, conforme normas do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. A minha participação é voluntária podendo ser suspensa a qualquer momento. Pelo presente consentimento, declaro que fui esclarecido sobre a pesquisa a ser realizada, de forma detalhada, livre de qualquer constrangimento e obrigação, e que recebi uma via deste termo, assinada pelos pesquisadores.

Florianópolis, ___ de _____ de 20__.

Assinatura do participante

Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel
Pesquisador

Prof. Dr. Filipe Modolo
Pesquisador

CONTATO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel –
Centro de Ciências da Saúde – Sala 11 - Prédio Administrativo
Rua Delfino Conti, S/N – Trindade – Campus Universitário/UFSC.
Telefone: 37213483 – Email: filipe.daniel@ufsc.br

CEP – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Prédio Reitoria II - R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC
CEP 88.040-400 - Contato: (48) 3721-6094 - cep.propesq@contato.ufsc.br