



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CORRELAÇÃO ENTRE O ESTADIAMENTO CTNM E PTNM NOS
CARCINOMAS DA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por
Pedro Filipe Leitão Martins
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

outubro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CORRELAÇÃO ENTRE O ESTADIAMENTO CTNM E
PTNM NOS CARCINOMAS DA CAVIDADE ORAL**

Trabalho submetido por
Pedro Filipe Leitão Martins
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

outubro de 2022

AGRADECIMENTOS

Os meus agradecimentos são infinitos para aqueles que me formaram como pessoa e como Médico Dentista.

Agradeço ao orientador desta dissertação o Professor Doutor Carlos Zagalo, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou, aqui lhe exprimo a minha gratidão.

Agradeço ao Prof. Doutor Luís Proença, por todo o trabalho estatístico realizado, imprescindível à realização desta dissertação.

Agradeço com muito carinho a influência de alguns professores que estiveram presentes durante todo o meu percurso académico, principalmente aos que têm gosto em ensinar e nos fazer pensar. A qualidade da ciência que transmitem é a base para qualquer passo na Medicina Dentária.

Agradeço a todos os colegas que cruzaram o meu caminho, gostava de mencionar os seus nomes, mas são mesmo muitos.

Agradeço aos meus pais, irmã e Mariana, e a toda a minha família, pelos valores transmitidos, pelo que me ensinaram, me inspiraram, me humanizaram e me motivaram a ser melhor a cada dia. Tudo o que eu possa retribuir será sempre insignificante.

RESUMO

Objetivos: Correlacionar o estadiamento cTNM com o pTNM e avaliar o impacto na Sobrevida Global (SG) aquando de uma discrepância. Pretende-se também validar o impacto da profundidade da invasão tumoral (DOI) como fator prognóstico para o cancro oral.

Materiais e Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo que incluiu 3465 pacientes com diagnóstico de carcinoma da cavidade oral no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. O estadiamento TNM foi realizado de acordo com a 7ª e 8ª edição do AJCC, entre os anos 2005-2017 e 2018-2020, respetivamente. A SG foi calculada através do método Kaplan-Meier e os fatores prognósticos foram identificados na análise univariada por meio do Teste Log Rank e na análise multivariada por meio do Modelo de Risco Proporcional de Cox.

Resultados: A categoria T coincidiu em 52,8% dos casos e a categoria N em 54,2%. A taxa de correlação entre o estadiamento cTNM e pTNM foi de 55,2% e quando diferiu, 91,1% dos casos sofreram uma alteração para um estágio superior. Na análise univariada as classificações cTNM e pTNM apresentaram um impacto significativo ($p < 0,05$) na SG. O supraestadiamento da categoria N ocorreu em 71,3% dos casos, enquanto o subestadiamento foi encontrado em apenas 28,7%. A taxa de discordância entre a 7ª e a 8ª edição na categoria pT foi de 26,0% e a incorporação do DOI demonstrou diferenças significativas na SG ($p < 0,05$).

Conclusões: O pTNM apresenta melhor prognóstico que o cTNM. Quando foram observadas discordâncias, era mais provável que o estágio aumentasse ao invés de diminuir. A incorporação do DOI resultou numa maior discordância entre o cTNM e pTNM, contudo, comprovou ter impacto na SG. A categoria T3 apresentou maior heterogeneidade na SG, por não existir um valor de DOI que a diferencie da categoria T4a.

Palavras-chave: carcinoma oral; TNM; histopatologia; profundidade da invasão.

ABSTRACT

Objectives: To correlate cTNM staging with pTNM and assess the impact on Overall Survival (OS) in the event of a discrepancy. It is also intended to validate the impact of the depth of tumor invasion (DOI) as a prognostic factor for oral cancer.

Materials and Methods: This is a retrospective study that included 3465 patients diagnosed with oral cavity carcinoma at Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. The TNM staging was performed according to the 7th and 8th edition of the AJCC, between the years 2005-2017 and 2018-2020, respectively. OS was calculated, using the Kaplan-Meier method and prognostic factors were identified in the univariate analysis, using the Log Rank Test and in the multivariate analysis using the Cox Proportional Risk Model.

Results: Category T coincided in 52,8% of cases and category N in 54,2%. The correlation rate between cTNM and pTNM staging was 55,2% and when it differed, 91,1% of cases changed to a higher stage. In the univariate analysis, cTNM and pTNM scores had a significant impact ($p < 0,05$) on OS. Category N overstaging occurred in 71,3% of cases, while understaging was found in only 28,7%. The discordance rate between the 7th and 8th edition in the pT category was 26,0% and the incorporation of the DOI showed significant differences in OS ($p < 0,05$).

Conclusions: pTNM has a better prognosis than cTNM. When discrepancies were observed, the stage was more likely to increase rather than decrease. The incorporation of the DOI resulted in a greater discordance between cTNM and pTNM, however, it proved to have an impact on OS. Category T3 showed greater heterogeneity in OS, as there is no DOI value that differentiates it from category T4a.

Keywords: oral carcinoma; TNM; histopathology; depth of invasion.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	15
1. Cancro da cabeça e do pescoço.....	15
2. Associação do HPV com o cancro da orofaringe	16
3. Cancro da cavidade oral.....	17
3.1 Epidemiologia	17
3.1.1 Classificação Internacional de Doenças	18
3.1.2 Dados da <i>International Agency of Research on Cancer</i>	19
3.2 Fatores de risco.....	21
3.3 Tipos de neoplasias malignas da cavidade oral.....	22
3.4 Características clínicas	23
3.5 Características histológicas	24
3.6 Lesões Potencialmente Malignas	25
3.7 Diagnóstico tardio	25
4. Sistema de estadiamento TNM	26
4.1 8ª edição do manual de estadiamento do cancro oral do AJCC.....	28
4.2 Fatores de prognóstico (DOI e ENE) no cancro oral	30
5. Tratamento	32
5.1 <i>Guidelines</i> da NCCN para o tratamento do cancro da cavidade oral e mucosa do lábio.....	32
5.1.1 Estádios T1-2, N0	32
5.1.2 Estádios T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, N0-3.....	33
5.1.3 Estádios T4b, N0-3	34
5.1.4 Estádio M1	34
6. Considerações terapêuticas	34
6.1. Esvaziamento Cervical Seletivo <i>versus</i> Observação.....	34
6.2 Tratamento de estádios iniciais	35
II. OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO	37
III. MATERIAIS E MÉTODOS	39
1. Considerações éticas	39

2. Tipo de estudo e local de realização	39
3. Seleção da amostra.....	39
4. Critérios de inclusão	41
5. Critérios de exclusão.....	41
6. Recolha de dados	42
7. Critérios de estadiamento utilizados	42
8. Critérios cirúrgicos.....	42
9. Análise anatomopatológica do tumor	43
10. Análise estatística.....	44
IV. RESULTADOS.....	45
1. Características demográficas e hábitos (2005-2020)	46
2. Caracterização do tumor, tratamento e estado do paciente (2005-2020).....	50
3. Estadiamento TNM do tumor	51
4. Análise de dados relativos ao período temporal (2005-2017)	51
4.1 Grupo clínico	53
4.2 Grupo patológico	54
4.2.1 Comparação do cTNM com o pTNM.....	54
4.2.2 Análise da Sobrevida Global a 5 anos	56
4.2.3 Modelo de Risco Proporcional de COX	60
5. Análise de dados relativos ao período temporal (2018-2020)	61
5.1 Grupo clínico	63
5.2 Grupo patológico	64
5.2.1 Comparação do cTNM com o pTNM.....	64
5.2.2 Análise da Sobrevida Global	66
5.2.3 Modelo de Risco Proporcional de COX	70
5.2.4 Impacto do critério DOI na categoria T.....	71
V. DISCUSSÃO	75
VI. CONCLUSÕES	83
VII.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
VIII. ANEXOS.....

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Taxa de Incidência Mundial do CCO por género	20
Figura 2. Taxa de Incidência e Mortalidade Mundial do CCO.	21
Figura 3. Grupo de gânglios linfáticos do pescoço.	23
Figura 4. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a categoria T....	28
Figura 5. Fluxograma.	41

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número de casos em função do gênero (2005-2020).....	47
Gráfico 2. Hábitos etanólicos em função do gênero (2005-2020).....	47
Gráfico 3. Hábitos tabágicos em função do gênero (2005-2020).....	48
Gráfico 4. Média de idades no momento do diagnóstico (2005-2020).	48
Gráfico 5. Média de idades em função do gênero (2005-2020).	49
Gráfico 6. Número de casos em função da faixa etária e do gênero (2005-2020).....	49
Gráfico 7. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pT (2005-2017).....	58
Gráfico 8. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pN (2005-2017).	58
Gráfico 9. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier para cN0/pN0 e cN0/pN+ (2005-2017).....	59
Gráfico 10. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier para o estágio pTNM (2005-2017).....	59
Gráfico 11. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pT (2018-2020).	68
Gráfico 12. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pN (2018-2020).	68
Gráfico 13. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier para cN0/pN0 e cN0/pN+ (2018-2020).....	69
Gráfico 14. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o critério DOI.	73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação CID-11 do cancro oral.	18
Tabela 2. Classificação TNM por categorias.	29
Tabela 3. Classificação TNM por estágio.	30
Tabela 4. Caracterização da população (2005-2020).	46
Tabela 5. Caracterização do tumor (2005-2020).	50
Tabela 6. Características do tumor e do paciente (2005-2017).	52
Tabela 7. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2005-2017).	53
Tabela 8. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2005-2017).	54
Tabela 9. Comparação da categoria T do cTNM e pTNM (2005-2017).	55
Tabela 10. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2005-2017).	55
Tabela 11. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2005-2017).	56
Tabela 12. Características do tumor (2005-2017).	57
Tabela 13. Concordância entre o estadiamento clínico e patológico (2005-2017).	60
Tabela 14. Análise multivariada dos fatores prognósticos para a taxa de sobrevida (2005-2017).	61
Tabela 15. Características do tumor e do paciente (2018-2020).	62
Tabela 16. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2018-2020).	63
Tabela 17. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2018-2020).	64
Tabela 18. Comparação da categoria T do cTNM e pTNM (2018-2020).	65
Tabela 19. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2018-2020).	65
Tabela 20. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2018-2020).	66
Tabela 21. Características do tumor (2018-2020)	67
Tabela 22. Concordância entre o estadiamento clínico e patológico (2018-2020).	70
Tabela 23. Análise multivariada dos fatores prognósticos para a taxa de sobrevida (2018-2020).	70
Tabela 24. Comparação entre a 7ª e 8ª edição do AJCC (Categoria T).	71
Tabela 25. Comparação entre a 7ª e 8ª edição do AJCC e o impacto do DOI na categoria T.	72

LISTA DE SIGLAS

18F-FDG- Flúor-18 Fluorodesoxiglucose

AJCC- *American Joint Committee on Cancer*

CCO- Cancro da Cavidade Oral (inclui a mucosa do lábio)

CCP- Cancro da Cabeça e do Pescoço

CID- Classificação Internacional de Doenças

CPC- Carcinoma Pavimento-Celular

cTNM- Estádio TNM clínico

DOI- *Depth Of Invasion*

ECS- Esvaziamento Cervical Seletivo

ENE- *Extra Nodal Extension*

HPV- Vírus do Papiloma Humano

IARC- *International Agency of Research on Cancer*

ICOR- *International Consortium for Outcome Research*

LPM- Lesões Potencialmente Malignas

NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*

GLS- Gânglio Linfático Sentinela

WHO- *World Health Organization*

PET/CT- Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada

PIPCO- Programa de Intervenção Precoce do Cancro Oral

PS- *Perfomance Status*

pTNM- Estádio TNM patológico

RM- Ressonância Magnética

RON- Registo Oncológico Nacional

SG- Sobrevida Global

TC- Tomografia Computorizada

TNM- *Tumor-Node-Metastasis*

I. INTRODUÇÃO

1. Cancro da cabeça e do pescoço

O Cancro da Cabeça e do Pescoço (CCP) é o sétimo tipo de cancro mais comum em todo o mundo e abrange um conjunto variado de tumores malignos que afetam o trato aerodigestivo superior (Chow, 2020; Sung et al., 2021).

O CCP é comumente diagnosticado em pacientes com idade mais avançada e em associação com notáveis hábitos tabágicos e etanólicos, contudo, devido à diminuição do consumo de tabaco, a sua incidência global tem vindo a diminuir lentamente (Braakhuis et al., 2014; Mourad et al., 2017). Constitui cerca de 3% de todos os cancros e é responsável por cerca de 1,5% de todos os óbitos por cancro, sendo as localizações mais comuns a cavidade oral e orofaringe (Chow, 2020). Ao passo que o cancro oral tem apresentado valores decrescentes, o cancro da orofaringe tem subido de forma alarmante nos últimos 20 anos, principalmente como consequência da infeção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) em pacientes mais jovens (Chaturvedi et al., 2011; Chow, 2020; Gillison et al., 2015; Reich et al., 2016).

O prognóstico e as opções terapêuticas multidisciplinares para pacientes com CCP variam, mediante os fatores etiológicos, localização anatómica e estágio da doença, devido à elevada heterogeneidade de tumores malignos evidenciados nesta região (Braakhuis et al., 2014; Chow, 2020; Eskander et al., 2014; Lydiatt et al., 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2022; Regezi et al., 2017; Reich et al., 2016). A avaliação por parte de uma equipa multidisciplinar evidencia especial importância na escolha da opção de tratamento do CCP. Neste sentido, unidades de saúde centrais com um alto volume de pacientes com diagnóstico de CCP, bem como com experiência no tratamento multidisciplinar especializado, estão associadas a melhores resultados e a um aumento da sobrevivência (Eskander et al., 2014).

Anatomicamente, as regiões afetadas pelo CCP incluem a cavidade oral, os lábios, a laringe, que se subdivide nas regiões supraglótica, glótica (cordas vocais verdadeiras e comissuras anterior e posterior) e subglótica, a faringe, que abrange a nasofaringe (atrás da cavidade nasal), orofaringe (inclui as amígdalas, base da língua, palato mole e parede posterior da faringe) e hipofaringe (seios piriformes, superfície posterior da laringe, a região pós-cricóide e paredes posteriores, inferiores e inferolaterais da faringe), a cavidade nasal e os seios perinasais, que incluem os seios maxilar, etmoidal, esfenoidal e

frontal. Para além de tumores nas regiões supramencionadas, podem ainda salientar-se tumores nas glândulas salivares, metástases cervicais de primário oculto e tumores na pele da face, pescoço e couro cabeludo (Choong & Vokes, 2008; Chow, 2020; National Comprehensive Cancer Network, 2022; Regezi et al., 2017).

2. Associação do HPV com o cancro da orofaringe

Os casos de cancro da orofaringe associados ao HPV, induzidos principalmente pelo HPV tipo 16, têm vindo a aumentar, predominantemente entre as pessoas mais jovens na América do Norte e no norte da Europa, refletindo uma latência de 10 a 30 anos após a exposição ao vírus (Chaturvedi et al., 2011; Gillison et al., 2015). Desde 1983 que o HPV tem sido estudado no que concerne à sua relação com o cancro da cavidade oral e orofaringe (Syrjänen et al., 1983).

A percentagem de CCP diagnosticado como cancro da orofaringe HPV-positivo nos Estados Unidos da América aumentou de 16,3%, na década de 1980, para mais de 72,7%, na década de 2000, devido a uma maior consciencialização por parte dos profissionais de saúde na identificação da associação entre o HPV e o CCP (Chaturvedi et al., 2011).

O prognóstico é mais favorável em pacientes com cancro da orofaringe HPV-positivo, que tendem a ter melhores respostas aos tratamentos adjuvantes como a quimioterapia e radioterapia e são geralmente mais aptos, comparativamente a pacientes com doença HPV-negativo, que muitas vezes estão comprometidos fisiologicamente pelo consumo crónico de tabaco e álcool (Chaturvedi et al., 2011).

A eficácia da vacinação profilática contra o HPV não possui tanta evidência científica para o cancro da orofaringe como para o cancro do colo do útero e anogenital, no entanto, espera-se um decréscimo da sua incidência (Gillison et al., 2015). Durante várias décadas, o HPV era exclusivamente associado ao cancro do colo do útero, ao passo que atualmente sabe-se que este vírus se pode transmitir facilmente durante qualquer tipo de contacto sexual, genital ou oral (Reich et al., 2016).

A vacina nonavalente recombinante de proteínas L1 do HPV dos genótipos 6,11,16,18,31,33,45,52 e 48, incluída no Programa Nacional de Vacinação Português, era direcionada unicamente para o género feminino. Em outubro de 2020, o programa sofreu uma atualização e passou também a incluir pessoas do género masculino nascidas a partir

de 2009 (DGS, 2020). No entanto, numa perspetiva de prevenir lesões associadas ao HPV, segundo a Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e a Sociedade Portuguesa de Pediatria (2020), a vacinação contra o HPV é recomendada a todos os adolescentes do género masculino que não estejam abrangidos na vacinação gratuita do Programa Nacional de Vacinação.

3. Cancro da cavidade oral

O cancro da cavidade oral e dos lábios (CCO) está incluído no grupo de CCP, sendo definido como uma neoplasia maligna que se subdivide em várias localizações da mucosa oral (Sung et al., 2021). Anatomicamente, estende-se desde a junção pele-vermelhão do lábio até à junção do palato duro e mole (superiormente) e até à linha das papilas circunvaladas (inferiormente), subdividindo-se em diferentes regiões: pavimento da boca, 2/3 anteriores da língua, rebordos alveolares, trígono retromolar, palato duro e parte interna dos lábios (Chow, 2020; National Comprehensive Cancer Network, 2022; Silverman et al., 2010). Apesar da proximidade entre si, estas localizações apresentam características anatómicas distintas que devem ser tidas em consideração aquando do planeamento do tratamento oncológico (Regezi et al., 2017).

Mais de 90% das neoplasias malignas da cavidade oral têm origem nos tecidos epiteliais, denominando-se por Carcinoma Pavimento-Celular (CPC) (Chow, 2020; Kreppel et al., 2016; Lydiatt et al., 2017; Verdonck-de Leeuw et al., 2022; Warnakulasuriya, 2009; Zaroni et al., 2019).

Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de CCO são diversificados, sendo o consumo de tabaco e álcool os mais predominantes (Adrien et al., 2014; Aghiorghiesei et al., 2022; Amit et al., 2013; Chamoli et al., 2021).

3.1 Epidemiologia

O CCO surge com uma maior prevalência global em homens do que em mulheres, com uma proporção de 5.8:2.3 por 100.000 habitantes, sendo que a sua incidência se verifica principalmente após os 40 anos (Nocini et al., 2020). Apesar disso, é documentado em todo o mundo um aumento do número de casos tanto em adultos mais

jovens como em mulheres (Adrien et al., 2014; Silverman et al., 2010; Zanoni et al., 2019).

3.1.1 Classificação Internacional de Doenças

Do ponto de vista epidemiológico e de organização clinicopatológica, o cancro oral pode dividir-se em três localizações principais: cavidade oral propriamente dita, vermelhão do lábio e orofaringe (Neville & Day, 2002).

De acordo com a mais recente Classificação Internacional de Doenças, 11^a revisão (CID-11) da World Health Organization (WHO, 2022), o cancro oral corresponde às seguintes categorias (Tabela 1):

Tabela 1. Classificação CID-11 do cancro oral. Classificação internacional de doenças, 11^a revisão (CID-11) para o cancro oral. Adaptado de (WHO, 2022).

2B60	Neoplasias malignas do lábio
2B60.0	Carcinoma basocelular do lábio
2B60.1	CPC do lábio, excluindo a pele
2B60.Y	Outras neoplasias específicas do lábio
2B60.Z	Outras neoplasias inespecíficas do lábio
2B61	Neoplasias malignas da base da língua
2B61.0	CPC da base da língua
2B61.Y	Outras neoplasias específicas da base da língua
2B61.Z	Outras neoplasias inespecíficas da base da língua
2B62	Neoplasias malignas de outras partes da língua
2B62.0	CPC de outras partes da língua
2B62.1	Neoplasias malignas da amígdala lingual
2B62.10	CPC da amígdala lingual
2B62.Y	Outras neoplasias específicas de outras partes da língua
2B62.Z	Outras neoplasias inespecíficas de outras partes da língua
2B63	Neoplasias malignas da gengiva
2B63.0	CPC da gengiva
2B63.Y	Outras neoplasias específicas da gengiva
2B63.Z	Outras neoplasias inespecíficas da gengiva
2B64	Neoplasias malignas do pavimento da boca
2B64.0	CPC do pavimento da boca
2B64.Y	Outras neoplasias específicas do pavimento da boca

2B64.Z	Outras neoplasias inespecíficas do pavimento da boca
2B65	Neoplasias malignas do palato
2B65.0	Adenocarcinoma do palato
2B65.1	CPC do palato
2B65.Y	Outras neoplasias específicas do palato
2B65.Z	Outras neoplasias inespecíficas do palato
2B66	Neoplasias malignas de outras partes da boca
2B66.0	CPC de outras partes da boca
2B66.Y	Outras neoplasias específicas da boca
2B66.Z	Outras neoplasias inespecíficas da boca
2B67	Neoplasias malignas da glândula parótida
2B67.0	Adenocarcinoma da glândula parótida
2B67.1	CPC da glândula parótida
2B67.Y	Outras neoplasias específicas da glândula parótida
2B67.Z	Outras neoplasias inespecíficas da glândula parótida
2B68	Neoplasias malignas das glândulas submandibular ou sublingual
2B68.0	Adenocarcinoma das glândulas submandibular ou sublingual
2B68.1	CPC das glândulas submandibular ou sublingual
2B68.2	Outras neoplasias específicas da glândula parótida
2B68.Z	Outras neoplasias inespecíficas da glândula parótida
2B69	Neoplasias malignas da amígdala
2B69.0	CPC da amígdala
2B68.1	Outras neoplasias específicas da amígdala
2B68.Z	Outras neoplasias inespecíficas da amígdala

Existem ainda as classificações 2B6 A, B, C, D, E, Y e Z, referentes às neoplasias malignas da orofaringe (A), nasofaringe (B), seio piriforme (C), hipofaringe (D), neoplasias malignas de outros locais indefinidos no lábio, cavidade oral ou faringe (E), outras neoplasias malignas específicas do lábio, cavidade oral e faringe (Y) e neoplasias malignas inespecíficas do lábio, cavidade oral e faringe (Z).

3.1.2 Dados da *International Agency of Research on Cancer*

Os dados mais recentes da *International Agency of Research on Cancer* (IARC), 2020, sobre o cancro oral, indicam que o cancro da cavidade oral e lábios é o mais comum, com 377.713 casos em todo o mundo e com uma incidência de 264.211 casos no género masculino e 113.502 no género feminino.

Por outro lado, o CCO apresenta-se como o 16º cancro mais comum em geral, o 11º mais comum em homens e o 18º mais comum em mulheres (Sung et al., 2021). A maioria ocorre no sul da Ásia central (Sri Lanka, Índia e Paquistão), bem como na Melanésia (Papua Nova Guiné), apresentando a maior taxa de incidência em todo o mundo para ambos os géneros (Figura 1). A alta incidência verificada nestes países está associada ao hábito de mastigação de noz de bétel (Gupta et al., 2018).

Na Europa Oriental e Ocidental, na Austrália e Nova Zelândia, as taxas de incidência também são elevadas e têm sido relacionadas com o consumo excessivo de álcool e tabagismo, bem como pela infeção HPV-positivo para o cancro da orofaringe. A radiação ultravioleta proveniente da exposição solar também tem sido associada ao cancro do lábio (Bagnardi et al., 2015; Gupta et al., 2018; Han et al., 2016; Lin et al., 2011). Segundo os mesmos dados, na Índia, o CCO foi a principal causa de morte por cancro no género masculino.

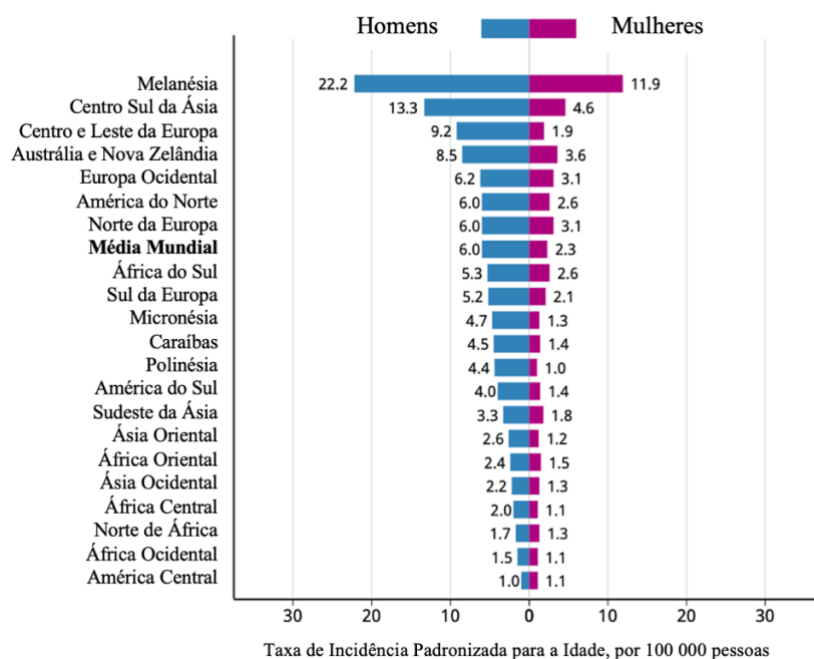


Figura 1. Taxa de Incidência Mundial do CCO por género. Distribuição mundial por áreas, da taxa de incidência padronizada para a idade (por 100.000 pessoas), dividida por género referente ao cancro da cavidade oral e lábios. Adaptado de (Sung et al., 2021).

O CCO constitui uma problemática crescente em múltiplos países. Estudos epidemiológicos mostram que a incidência de cancro oral e a sua mortalidade variam em diferentes partes do mundo (Figura 2) (Aghiorghiesei et al., 2022; Chamoli et al., 2021; Sung et al., 2021; Zanoni et al., 2019).

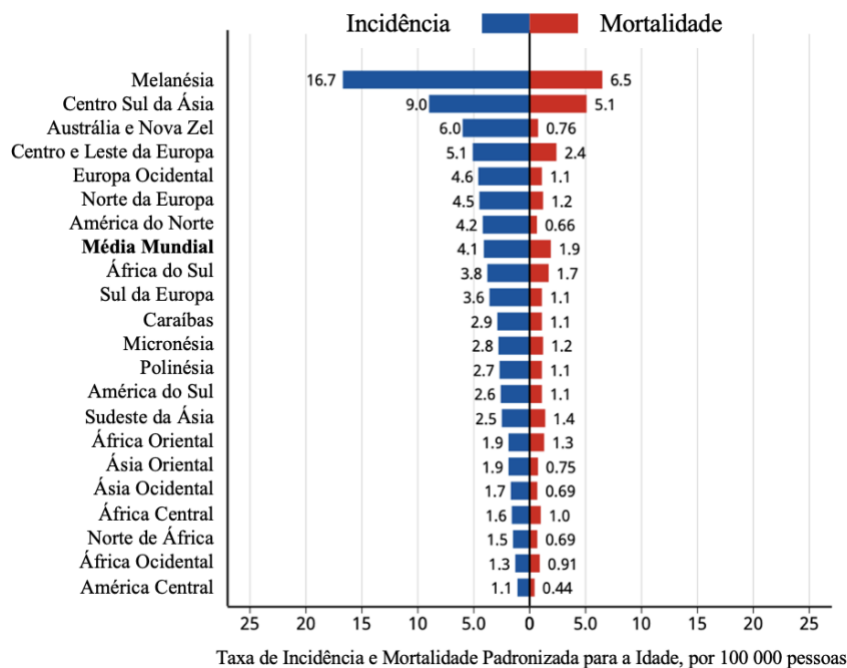


Figura 2. Taxa de Incidência e Mortalidade Mundial do CCO. Distribuição mundial por áreas, da taxa de incidência e mortalidade padronizada para a idade (por 100.000 pessoas) referente ao cancro da cavidade oral e lábios. Adaptado de (Sung et al., 2021).

Em Portugal, segundo a IARC, em 2020, foram diagnosticados 1103 novos casos de CCO, contemplando a 16^a posição dos cancros com maior incidência na população portuguesa e a 17^a posição dos cancros com o maior índice de mortalidade, perfazendo um total de 382 óbitos.

3.2 Fatores de risco

O tabaco e o álcool são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CCO (Bagnardi et al., 2015; Blot et al., 1988; Gupta et al., 2018; Lin et al., 2011; Merletti et al., 1989; Neville & Day, 2002; Nocini et al., 2020; Regezi et al., 2017; Reich et al., 2016). O tabagismo aumenta cerca de duas a quatro vezes o risco de desenvolver CCO, evidenciando uma relação direta com a frequência e a duração do hábito (Regezi et al., 2017), ao passo que o consumo excessivo de álcool está associado a um risco de quase o dobro (Flint et al., 2010). Em 1989, vários autores referiram que a combinação destes dois hábitos, pelo mesmo indivíduo, possuía um efeito sinérgico cerca de trinta vezes superior (Blot et al., 1988; Merletti et al., 1989). Atualmente, não existe consenso na literatura no que respeita à dimensão desse efeito (Kuriakose, 2017; Mello et al., 2019).

Adicionalmente, o uso de bétel ou noz de areca tem sido associado à fibrose submucosa e a um risco aumentado de malignização, sendo frequente a utilização destes produtos no Sudeste Asiático e na Índia (Gupta et al., 2018; Sung et al., 2021).

O HPV, em particular o tipo 16, é um fator etiológico conhecido do cancro da orofaringe. No entanto, essa associação não está reconhecida para os tumores malignos da cavidade oral, uma vez que apenas é observada uma pequena minoria de 3% dos CPC da cavidade oral HPV-positivo (Chow, 2020; Huibregtse et al., 1993; Kuriakose, 2017; Regezi et al., 2017; Reich et al., 2016; Syrjänen et al., 1983).

Outros fatores que podem estar na etiologia de tumores malignos na cavidade oral incluem o síndrome de *Plummer-Vinson*, sífilis, próteses mal adaptadas, imunossupressão de longo prazo, fumo de cachimbo e exposição à radiação ultravioleta, estando estes dois últimos particularmente associados ao carcinoma do lábio (Aghiorghiesei et al., 2022; Blot et al., 1988; Chow, 2020; Lin et al., 2011; Mello et al., 2019; Regezi et al., 2017; Syrjänen et al., 1983; Warnakulasuriya, 2009). A má higiene oral está associada ao cancro oral, mas não está comprovado ser um fator de risco independente, mas sim em associação com outros, nomeadamente o tabaco e o álcool (EI-Naggar et al., 2017).

3.3 Tipos de neoplasias malignas da cavidade oral

O tipo histológico mais prevalente no grupo de tumores malignos da cavidade oral é o carcinoma pavimento-celular, que possui como variantes o carcinoma sarcomatóide, basalóide e verrucoso. Outros exemplos de tumores malignos epiteliais da cavidade oral incluem o carcinoma mucoepidermóide, carcinoma adenoide quístico e o adenocarcinoma nas glândulas salivares (Kuriakose, 2017; Regezi et al., 2017).

Os sarcomas incluem o osteossarcoma, condrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, rabiomiossarcoma e lipossarcoma, que geralmente são mais comuns na mandíbula e no palato duro. O sarcoma de Kaposi é outro tumor maligno, ~~que está~~ habitualmente presente em lesões da mucosa oral, em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana. Outro exemplo é o melanoma, que pode estar presente tanto no lábio como na mucosa (Kuriakose, 2017; Regezi et al., 2017).

3.4 Características clínicas

Os tumores malignos da cavidade oral são detetados por meio de uma avaliação clínica, que consiste numa inspeção visual e palpação, seguidas de biópsia e exame histopatológico (considerado o *gold standard* de diagnóstico). A avaliação do pescoço é de extrema importância, devendo ser efetuada com recurso à palpação das regiões extraorais da cabeça e do pescoço, bem como dos gânglios linfáticos cervicais (Adrien et al., 2014; Amit et al., 2013; Chow, 2020; El-Naggar et al., 2017; Flint et al., 2010; Lydiatt et al., 2017; Verdonck-de Leeuw et al., 2022) (Figura 3).

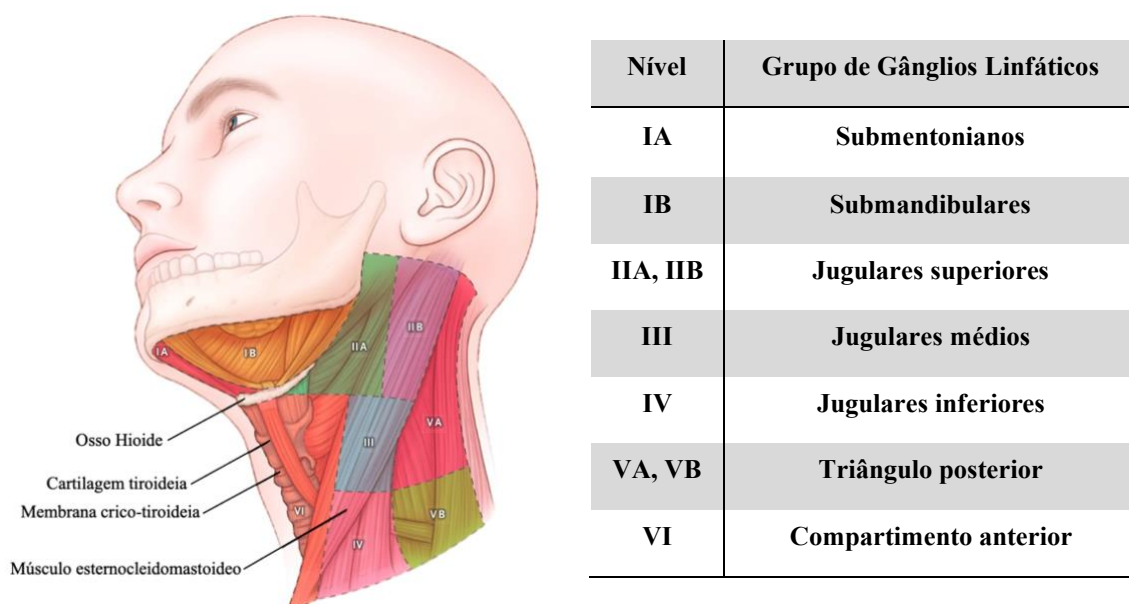


Figura 3. Grupo de gânglios linfáticos do pescoço. Indicação esquemática da localização dos gânglios linfáticos nos diferentes níveis do pescoço. Adaptado de (Chow, 2020).

Os tumores de dimensão reduzida podem ser assintomáticos, enquanto os tumores em estádios mais avançados estão associados a vários sinais e sintomas algícos, contribuindo para um maior desconforto e, por vezes, uma diminuição da mobilidade dos músculos envolvidos (Kuriakose, 2017; Regezi et al., 2017).

A apresentação clínica está comumente associada a alterações da mucosa, que se podem caracterizar como brancas, eritematosas, mistas, nodulares e ulceradas (Aghiorghiesei et al., 2022; Kuriakose, 2017; Regezi et al., 2017). Quando presentes, as alterações ulceradas geralmente apresentam margens elevadas (Muthu et al., 2018). As ulcerações na mucosa que persistem mais de duas semanas, após a remoção dos fatores etiológicos, são sugestivas de malignidade, tornando-se ainda mais evidente quando a

intensidade aumenta e as lesões não respondem ao tratamento em curso (EI-Naggar et al., 2017; Muthu et al., 2018).

Relativamente ao cancro do lábio inferior, geralmente apresenta-se como uma lesão crostosa, muitas vezes precedida por queilite actínica (EI-Naggar et al., 2017; Regezi et al., 2017).

Torna-se imprescindível, para o diagnóstico do CCO, a palpação da lesão, que geralmente revela uma consistência pétreia. Existem tumores malignos de pequenas dimensões que são frequentemente inaparentes, tanto para os pacientes como para os profissionais de saúde, o que resulta num diagnóstico tardio. Assim, torna-se imperioso o recurso à biópsia para o diagnóstico diferencial de tumores malignos em estádios iniciais com outro tipo de lesões, que podem possuir um carácter benigno (EI-Naggar et al., 2017; Kuriakose, 2017; Muthu et al., 2018; Regezi et al., 2017).

3.5 Características histológicas

A avaliação histológica do tumor é realizada por um médico anatomopatologista, através da visualização de células neoplásicas ao microscópio, que pretende avaliar, entre outros, o grau de diferenciação do tumor. Originalmente, este método foi descrito por Broders, em 1920, sendo os CPC da cavidade oral agrupados em 4 graus, com base na percentagem de células indiferenciadas presentes na amostra. O grau 1 apresentava entre 0 a 25% de células indiferenciadas, o grau 2 entre 25 e 50%, grau 3 entre 50 a 75% e o grau 4 entre 75 a 100%.

Este sistema de avaliação histopatológica foi também adotado pela WHO, tendo sofrido a última atualização em 2017, baseando-se no grau de diferenciação das células do tecido neoplásico, em que se avalia o grau de queratinização, a atividade mitótica e o pleomorfismo celular e nuclear. Através destes critérios é possível agrupar os tumores malignos em três categorias: Grau 1 (bem diferenciado), Grau 2 (moderadamente diferenciado) e Grau 3 (pouco diferenciado) (EI-Naggar et al., 2017). Quando um tumor apresenta diferentes graus de diferenciação é classificado com base no grau mais elevado (Kantola et al., 2000; Woolgar, 2006).

A maioria dos CPC da cavidade oral são moderadamente ou bem diferenciados, e apresentam uma arquitetura tecidular semelhante ao padrão normal do epitélio escamoso, no caso do CPC bem diferenciado (EI-Naggar et al., 2017). Por outro lado, quando o grau

é moderadamente diferenciado, existe um certo grau de pleomorfismo nuclear e atividade mitótica, assim como pouca queratinização. Nos casos de CPC pouco diferenciados, existe um predomínio de células imaturas, numerosas mitoses típicas e atípicas e a queratinização é reduzida. Apesar destas considerações, a classificação por si só não se correlaciona com o prognóstico (EI-Naggar et al., 2017; Woolgar, 2006).

3.6 Lesões Potencialmente Malignas

As Lesões Potencialmente Malignas (LPM), frequentemente presentes na cavidade oral, consistem em leucoplasias (lesões brancas), que correspondem a uma percentagem de malignização de 2 a 3%, eritroplasias (lesões vermelhas), com um potencial de malignização de 5 a 10% e lesões mistas ou eritroleucoplasias. A biópsia deste tipo de lesões torna-se essencial, para rejeitar a hipótese de um possível carcinoma (Kuriakose, 2017; Mello et al., 2018; Regezi et al., 2017).

Este grupo de lesões mucosas é bastante heterogéneo e está associado a um risco aumentado de neoplasia maligna. Estima-se que a prevalência mundial global se situe entre 1 a 5%, sendo esta percentagem flutuante de acordo com a localização geográfica, bem como com inúmeros fatores etiológicos, genéticos e/ou ambientais (EI-Naggar et al., 2017; Muthu et al., 2018; Napier & Speight, 2007).

Vários estudos demonstram que uma percentagem considerável de casos de cancro oral podem ser provenientes de LPM, sendo as lesões vermelhas as que apresentam graus mais severos de displasia (Kuriakose, 2017; Mello et al., 2018; Neville & Day, 2002). É importante mencionar que nem todas as LPM vão originar cancro oral, assim como nem todos os cancros orais são precedidos por LPM (Walsh et al., 2013).

3.7 Diagnóstico tardio

A associação do CCO com níveis de mortalidade elevado deve-se à elaboração de um diagnóstico tardio. Contudo, o atraso no diagnóstico nem sempre diz respeito ao profissional de saúde. Hansen et al. (2008) descreveram os 3 possíveis tipos de atraso:

- O do Paciente: ao não existir sintomatologia álgica no início da lesão, os pacientes tendem a não consultar um profissional de saúde. O cancro da cavidade oral só

manifesta sintomas dolorosos quando alcança zonas relativamente sensíveis como, por exemplo, a estrutura óssea ou feixes de fibras nervosas;

- O do Médico: é de extrema importância que o clínico faça uma avaliação regular de lesões suspeitas, como uma lesão na cavidade oral que não cicatrize ao final de 3 semanas, sem causa aparente, lesões de consistência firme, pétrea e com infiltração, realizando uma biópsia sempre que necessário;
- O do próprio sistema: o paciente é encaminhado para as várias consultas de especialidade que, por vezes, carecem de disponibilidade. Desta forma, a realização de biópsia é adiada para uma fase mais evoluída da doença, resultando na definição do diagnóstico definitivo e plano de tratamento tardios.

Para tentar colmatar estes fatores de atraso de diagnóstico, surgiu, em 2014, em Portugal, o Programa de Intervenção Precoce do Cancro Oral (PIPICO), constituído por uma equipa que integra médicos de família, dentistas, estomatologistas, médicos hospitalares, hospitais e laboratórios de referência. O PIPICO é um projeto que visa a emissão de cheques-diagnóstico, abrangendo os grupos de maior risco, de forma a aumentar a taxa de sobrevivência a 5 anos (DGS, 2014). Desta forma, foram detetadas, entre março de 2014 e 2017, cerca de 440 lesões malignas ou potencialmente malignas, num total de 8 mil pacientes abrangidos e 3806 biópsias realizadas (OMD & DGS, 2017).

4. Sistema de estadiamento TNM

A precisão no estadiamento é uma das etapas fundamentais no tratamento de pacientes com cancro (Lydiatt et al., 2017). A organização dos pacientes mediante o estágio da doença permite estimar o prognóstico e definir o plano de tratamento (Amin et al., 2017; Chow, 2020; Gupta et al., 2015). Os sistemas de estadiamento do cancro constituem a base das diretrizes de tratamento multidisciplinar, sendo fundamentais para o aconselhamento ao paciente.

O sistema de estadiamento *Tumor-Node-Metastasis* (TNM) do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) tornou-se, em 1959, pelo Colégio Americano de Cirurgiões, o principal método para descrever a extensão do tumor desde a sua conceção. O AJCC desenvolveu e promoveu um padrão nacional para o estadiamento do cancro nos Estados Unidos da América. O objetivo foi desenvolver um sistema para auxiliar o

médico no planeamento do tratamento, permitir a comparação de resultados finais e dados de sobrevivência entre várias instituições de saúde, bem como prever resultados em pacientes com cancro. Anteriormente, em 1953, em França, Pierre Denoix foi o primeiro a descrever um sistema de estadiamento do cancro, ao utilizar uma descrição da extensão do tumor primário, a presença ou ausência de envolvimento de gânglios linfáticos regionais e metástases à distância T-N-M (Denoix, 1952).

Para atribuir um estágio ao tumor é necessário realizar um exame clínico prévio, a partir do qual se obtém o estágio clínico (cTNM), utilizado para todos os pacientes antes de iniciarem o tratamento (Tariq et al., 2021). Nesse sentido, para a determinação do cTNM torna-se fulcral considerar determinados fatores, tais como a história clínica, sintomatologia, exame físico, imagiologia, biópsia e cirurgia exploratória sem dissecação. Estes aspetos são fundamentais para o aconselhamento ao doente, planeamento do tratamento, definição de prognóstico e desenho de ensaios clínicos (Almangush et al., 2020; Chow, 2020; Jawad et al., 2020).

A *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2022) baseia-se no cTNM para fornecer as diretrizes de prática clínica para o tratamento do cancro. A taxa de sobrevivência está diretamente relacionada com a precocidade do diagnóstico e o estágio TNM do tumor. Um estadiamento cTNM impreciso pode resultar em margens tumorais positivas ou excisão excessiva do tumor primário, bem como uma dissecação desnecessária de gânglios linfáticos, levando a uma maior morbilidade cirúrgica (Amin et al., 2017; Chow, 2020; Lydiatt et al., 2017).

Posteriormente, o estágio patológico (pTNM) é determinado por meio do exame histopatológico do tumor e/ou gânglios linfáticos cervicais, que permite a seleção de uma terapia adjuvante pós-operatória e estimativa de prognóstico (Verdonck-de Leeuw et al., 2022; Zanoni et al., 2019).

Um estudo realizado em Portugal concluiu que a taxa de sobrevivência depende de um diagnóstico precoce. Por exemplo, um tumor com um estágio T1 apresenta uma taxa de sobrevivência a 144 semanas (12 anos) de 90%, enquanto num estágio T4 a taxa de sobrevivência a 60 meses (5 anos) é de apenas 10%. Esta diferença significativa entre ambos os estádios reflete a importância da deteção inicial de neoplasias malignas (Figura 4).

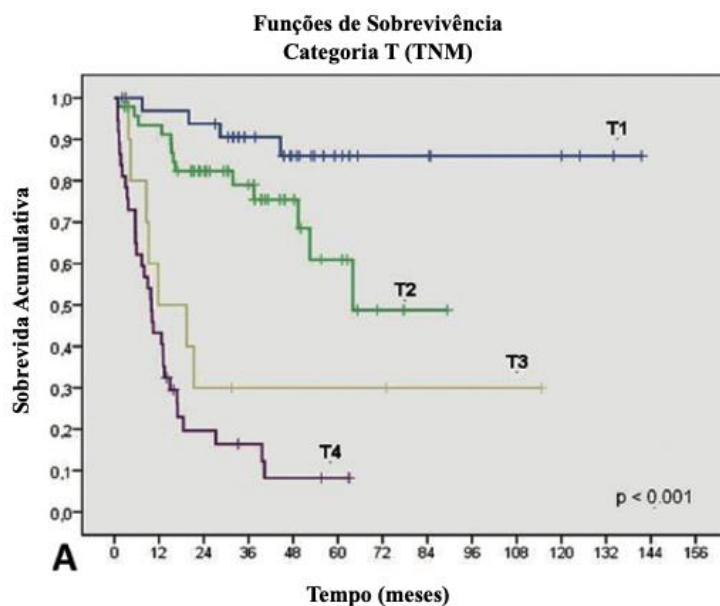


Figura 4. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a categoria T. Taxa de sobrevivência através do método de Kaplan-Meier dos pacientes com CPC da cavidade oral de acordo com a categoria T. Adaptado de (Monteiro et al., 2014).

4.1 8ª edição do manual de estadiamento do cancro oral do AJCC

A classificação TNM do manual do AJCC para o cancro da cavidade oral permaneceu inalterada desde a sua terceira edição, o que permitiu efetuar comparações longitudinais diretas desde 1988 até 2017. No entanto, o AJCC, na sua oitava edição, diferenciou-se das anteriores ao realizar uma alteração importante neste sistema, no qual passou a incorporar o *Depth Of Invasion* (DOI) e *Extra Nodal Extension* (ENE), referente à extensão extracapsular (Amin et al., 2017).

As diretrizes de estadiamento do CPC da oitava edição incorporam o DOI para a modificação da categoria T. Esta alteração fez com que os tumores primários classificados como T1, de acordo com a sétima edição, fossem agora classificados como T2, caso a invasão tumoral se estendesse 5 mm além da membrana basal. Adicionalmente, tumores anteriormente classificados como T2 que tivessem um DOI > 10 mm incluem-se agora na categoria T3. Por último, os tumores T4 caracterizam-se por apresentarem mais de 4 cm no seu maior eixo e um DOI > 10 mm (Amin et al., 2017).

Por outro lado, a ENE foi adicionada à categoria N. Assim, pacientes com metástases num único gânglio linfático ipsilateral ou contralateral ≤ 3 cm e ENE passam a ser incluídos na categoria N2a, ao passo que pacientes com ENE e metástases em múltiplos gânglios linfáticos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais ou um gânglio

linfático ipsilateral maior que 3 cm se inserem numa nova categoria denominada N3b (Amin et al., 2017) (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação TNM por categorias. Classificação do tumor primário (T) e dos estádios de envolvimento de gânglios linfáticos regionais (N) para o cancro da cavidade oral, 8ª edição. Adaptado de (Amin et al., 2017).

Categoria T	Critério
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm e DOI ≤ 5 mm
T2	Tumor ≤ 2 cm e DOI > 5 mm ou Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm e DOI ≤ 10 mm
T3	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm e DOI > 10 mm ou Tumor > 4 cm e DOI ≤ 10 mm
T4a	Tumor > 4 cm com DOI > 10 mm Lábio: tumor invade o osso cortical ou envolve o nervo alveolar inferior, pavimento da boca ou pele da face. Cavidade oral: tumor invade apenas estruturas adjacentes (osso cortical da mandíbula ou maxila, músculos da língua ou envolve o seio maxilar ou a pele da face). Nota: a erosão superficial do osso alveolar (sozinha) por um tumor primário gengival não é suficiente para T4.
T4b	O tumor invade o espaço mastigatório, músculos pterigóideos ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna
Categoria N	Critério
Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Não existem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástase num único gânglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm
N2a	Metástases num único gânglio linfático ipsilateral ou contralateral ≤ 3 cm e com ENE ou Metástases num único gânglio linfático ipsilateral > 3 cm e < 6 cm e sem ENE
N2b	Metástases em múltiplos gânglios linfáticos ipsilaterais ≤ 6 cm e sem ENE
N2c	Metástases em gânglios linfáticos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm e sem ENE
N3a	Metástases num único gânglio linfático > 6 cm e sem ENE
N3b	Metástases num único gânglio linfático ipsilateral > 3 cm e com ENE ou Metástases em múltiplos gânglios linfáticos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais com ENE
Categoria M	Critério
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Após ser atribuída uma denominação a cada categoria T, N e M, tendo por base os critérios evidenciados na Tabela 2, a classificação é apresentada de uma forma simplificada sob a forma de estádios: I, II, III, IVa, IVb e IVc (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação TNM por estágio. Classificação TNM do estágio tumoral do cancro da cavidade oral, 8ª edição. Adaptado de (Amin et al., 2017).

Estádio	Categoria T	Categoria N	Categoria M
0	TIS	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
IVa	T1-T2-T3	N2	M0
	T4a	N0-N1-N2	M0
IVb	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

4.2 Fatores de prognóstico (DOI e ENE) no cancro oral

Tanto o DOI como o ENE foram parâmetros estabelecidos há muito tempo, com o intuito de modificar o prognóstico do CPC da cavidade oral (Johnson et al., 1981; Moore, 1986). Breslow (1970) identificou, pela primeira vez, a espessura do tumor como uma variável com impacto no prognóstico do melanoma cutâneo. A espessura do tumor foi posteriormente validada no CPC da cavidade oral, como um fator chave preditor de sobrevida (Ahmed et al., 2017; Moore, 1986; Spiro et al., 1986). Desde a sua descrição original, vários estudos consideraram a profundidade do tumor primário como uma variável crucial para a definição do prognóstico e tratamento associado ao CPC da cavidade oral (Kuan et al., 2016; Pentenero et al., 2005).

A terminologia utilizada para descrever tumores profundamente invasivos é variável na literatura. Spiro et al. (1986) realizaram um estudo no qual comprovaram a forte associação entre a sobrevida do paciente e o termo “espessura do tumor”, ao passo que o termo referenciado nos estudos de Ebrahimi et al. (2014) e Shim et al. (2010), também relacionado com a sobrevida do paciente, foi a “profundidade de invasão”.

Considerando o impacto que estes fatores possuem no prognóstico, o *International Consortium for Outcome Research* (ICOR) procurou uma possível modificação no sistema de estadiamento da categoria T para o cancro oral. Esta classificação incorpora a profundidade do tumor no estadiamento do CPC da cavidade oral, ao aferir que o DOI demonstrou ser um melhor preditor de sobrevida (Ebrahimi et al., 2014) comparativamente à espessura do tumor (Shim et al., 2010).

O ICOR avaliou 3.149 pacientes com CPC da cavidade oral, acompanhados em 11 unidades de saúde distintas e identificaram ótimos valores prognósticos de DOI de 5 mm, 5 a 10 mm e >10 mm para T1, T2 e T3, respetivamente (Ebrahimi et al., 2014). Com base nestes parâmetros, o ICOR propôs um novo sistema de estadiamento T, adotado, posteriormente, na oitava edição para o estadiamento do cancro oral pelo AJCC (Amin et al., 2017; Ebrahimi et al., 2014; National Comprehensive Cancer Network, 2022).

Ademais, a invasão do músculo extrínseco da língua foi excluída como critério para a categoria T4, uma vez que as informações relativas ao DOI constituíram fatores de maior relevância (Lydiatt et al., 2017). Outros estudos realizados acerca da profundidade da invasão do músculo extrínseco da língua mostraram que esta é altamente variável e frequentemente associada a tumores primários superficiais, que podem eventualmente estar associados a um prognóstico com menor gravidade (Murthy et al., 2018).

O impacto das alterações na categoria T foi avaliado com recurso à base de dados do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (Nova Iorque) e do *Princess Margaret Cancer Center* (Toronto), a partir dos quais se concluiu que as modificações na categoria T melhoraram o prognóstico dos pacientes (Lydiatt et al., 2017).

Relativamente ao ENE, definido histopatologicamente como a penetração do tumor através da cápsula de um gânglio linfático envolvido, sabe-se que, quando presente, diminui as taxas de sobrevida e aumenta as taxas de recorrência loco regional e metástases à distância (Amin et al., 2017; D’Cruz et al., 2015; Greenberg et al., 2003; Gupta et al., 2015; Johnson et al., 1981; Joo et al., 2013; Mehta et al., 2018). A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) são utilizadas para diagnosticar o ENE, suspeitando-se a sua presença quando as margens ganglionares são mal definidas ou quando se observa infiltração de tecidos moles no pescoço (D’Cruz et al., 2015; Gupta et al., 2015). A sensibilidade da TC para o diagnóstico de ENE é cerca de 81% e a sua especificidade cerca de 72%, enquanto a sensibilidade e especificidade da RM variam entre 57% a 77% e 57% a 72%, respetivamente (Kanda et al., 2013). A dissecação com exame histológico é o meio mais fidedigno para o diagnóstico de ENE e fornece

informações prognósticas importantes (Ahmed et al., 2017; Amin et al., 2017; D’Cruz et al., 2015; Gupta et al., 2015; Huang et al., 2014; Mehta et al., 2018).

A Tomografia por Emissão de Positrões com Tomografia Computorizada (PET/CT), que utiliza o radiofármaco Flúor-18-fluorodesoxiglucose (18F-FDG), tem vindo a ser cada vez mais implementada para o estadiamento e localização da doença metastática em pacientes com cancro. A PET/CT é um exame fulcral na medida em que evidencia tanto as informações anatómicas fornecidas pela TC como as informações funcionais fornecidas pela PET. A sua eficácia tem sido relatada como sendo superior aos meios de imagem convencionais para a avaliação de pacientes com CCP, com uma sensibilidade para a deteção de metástases ganglionares cervicais de 67-96% e uma especificidade de 82–100%. Além disso, o 18F-FDG-PET/CT foi relatado como sendo mais preciso do que a TC e a RM em pacientes com cancro da cavidade oral (Joo et al., 2013; Kanda et al., 2013).

5. Tratamento

O tratamento do cancro oral deverá ser realizado segundo as mais recentes *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2022).

Depois de confirmação de presença de malignidade por biópsia e tendo por base o cTNM, estas *guidelines* auxiliam o profissional de saúde no delineamento da estratégia terapêutica. Atualmente, as opções terapêuticas mais comumente utilizadas são a cirurgia e a radioterapia, assim como a terapia sistémica adjuvante (exemplo: quimioterapia) (Ding et al., 2018; Walsh et al., 2013; Zhu et al., 2019).

5.1 *Guidelines* da NCCN para o tratamento do cancro da cavidade oral e mucosa do lábio

5.1.1 Estádios T1-2, N0

Para os estádios cTNM T1-2, N0, a NCCN (2022) recomenda, como tratamento preferencial, a cirurgia, no entanto poderá ser apenas realizada radioterapia. Quando a opção ideal (cirurgia) é selecionada, recomenda-se a realização da ressecção do tumor

primário e a biópsia do Gânglio Linfático Sentinela (GLS), ou ressecção do tumor primário e disseção cirúrgica do pescoço (guiada pela localização do tumor, profundidade da invasão e pelos meios complementares de imagem). Na impossibilidade de identificação do GLS ou caso este seja pN+, recomenda-se a disseção cirúrgica do pescoço. Por outro lado, se a remoção cirúrgica for eficaz (margens negativas) e o GLS negativo, o paciente é encaminhado automaticamente para consultas de *follow-up*. Adicionalmente, na presença de margens positivas ou gânglios linfáticos positivos, deverá ter-se em consideração um tratamento adjuvante, como a radioterapia e/ou terapia sistêmica e/ou cirurgia para ressecção das margens positivas do tumor, se cirurgicamente viável.

A definição do tratamento adjuvante a utilizar é realizada com base nos seguintes critérios: se existir um gânglio positivo sem características adversas, a radioterapia deverá ser o tratamento elegido; na presença de uma extensão extraganglionar, a terapia implementada deverá ser sistêmica/radioterapia; por último, no caso de excisão cirúrgica com margem positiva deverá ser implementada a ressecção do tumor residual, em caso de viabilidade, ou radioterapia ou terapia sistêmica/radioterapia.

5.1.2 Estádios T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, N0-3

Para os estádios T3, N0; T1-3, N1-3; T4a, N0-3, a cirurgia também é considerada o tratamento preferencial. Na presença de N0, N1, N2a-b, N3, deverá ser realizada a ressecção da lesão primária e esvaziamento cervical ipsilateral ou bilateral (perante uma neoplasia da mucosa do lábio T1-3, N0, o esvaziamento cervical geralmente não está preconizado). Em contrapartida, tratando-se de um estágio N2c bilateral, a cirurgia do tumor no local primário e esvaziamento cervical bilateral estão recomendados. Após a cirurgia, caso não existam condições adversas, a radioterapia deverá ser considerada. Contudo, na existência de complicações, como a extensão extraganglionar, deverá realizar-se terapia sistêmica/radioterapia. Por último, na presença de margens positivas, deverá adotar-se uma terapia sistêmica/radioterapia ou ressecção do tumor residual, se viável, seguida por radioterapia, após confirmação de margem negativa.

5.1.3 Estádios T4b, N0-3

Contrariamente aos estádios anteriormente mencionados, para estádios T4b, N0-3, o tratamento cirúrgico é inviável. Assim, para os casos de doença local muito avançada (T4b), ou na impossibilidade de realização de esvaziamento cervical, ou caso o paciente não possua os requisitos para ser submetido a cirurgia, a NCCN (2022) baseia-se na escala *Performance Status (PS)* do *Eastern Cooperative Oncology Group*, que avalia a capacidade funcional do paciente com o intuito de auxiliar a escolha da terapia adjuvante. Se PS 0-1, preconiza-se uma terapia sistêmica concomitante com radioterapia; se PS 2, recorre-se à radioterapia ou terapia sistêmica concomitante com radioterapia; por último, se PS 3, a radioterapia paliativa ou terapia sistêmica com apenas um agente ou cuidados de saúde são os tratamentos recomendados.

5.1.4 Estádio M1

A presença de metástases à distância (M1) impossibilita o tratamento cirúrgico curativo, pelo que o ensaio clínico é a escolha recomendada. Caso seja considerado o tratamento loco regional, a escolha da terapêutica para o paciente é feita através do PS, preconizando-se uma de três terapias: radioterapia paliativa, terapia sistêmica, ou cuidados de saúde paliativos sem intervenção cirúrgica nem terapia adjuvante.

6. Considerações terapêuticas

6.1. Esvaziamento Cervical Seletivo *versus* Observação

Embora os critérios DOI implementados no novo sistema de estadiamento sejam impactantes para o prognóstico, existem outros critérios que poderão possuir uma maior relevância aquando da tomada de decisão clínica, nomeadamente a realização de Esvaziamento Cervical Seletivo (ECS) para o CPC da cavidade oral num estágio inicial (Cramer et al., 2018).

Um estudo prospetivo, randomizado e controlado de ECS *versus* observação para T1 e T2 de CPC da cavidade oral concluiu que um valor de DOI > 3 mm está associado a uma melhor sobrevida quando acompanhado por ECS, enquanto para um DOI ≤ 3mm

não existiram diferenças significativas na sobrevida (D’Cruz et al., 2015).

É importante salientar que a maioria dos estudos retrospectivos sobre esta temática foram realizados mediante a implementação do critério DOI apenas em tumores T1, uma vez que todos os pacientes com tumores T2 requerem a realização de ECS (Kuan et al., 2016). É com base nestes pressupostos, bem como em outros estudos retrospectivos, que as *guidelines* para o tratamento do cancro da NCCN recomendam uma forte consideração de ECS para um DOI > 4 mm. Por outro lado, para tumores com DOI entre 2 e 4 mm descrevem uma associação moderada para a realização de ECS, enquanto para um valor de DOI < 2 mm, o ECS está indicado apenas em casos específicos (National Comprehensive Cancer Network, 2022).

Assim, considerando as novas categorias de estadiamento (Amin et al., 2017), embora úteis para a definição de prognóstico, não devem ser utilizadas para orientar decisões sobre realização de ECS, visto que muitos pacientes com um tumor em estágio I e com DOI entre 2 a 5 mm, segundo as *guidelines* da NCCN, necessitarão de ECS (National Comprehensive Cancer Network, 2022).

6.2 Tratamento de estádios iniciais

O tratamento de pacientes com CCO em estágio inicial (T1-2), com a categoria N clinicamente negativa, tem sido uma questão controversa. Estes pacientes são geralmente tratados com excisão cirúrgica do tumor primário (Amin et al., 2017; Chow, 2020; Regezi et al., 2017).

As opções cirúrgicas para abordar o pescoço incluem esvaziamento cervical seletivo no momento da excisão do tumor primário, ou observação vigilante com esvaziamento cervical terapêutico para recidiva ganglionar. Os defensores do esvaziamento cervical seletivo citam taxas de recidiva menores e melhores taxas de sobrevida (Capote et al., 2007; Haddadin et al., 1999; Huang et al., 2008, 2015; Keski-Säntti et al., 2006; Lydiatt et al., 1993; Yuen et al., 1997).

No entanto, existem dados de estudos prospetivos que determinaram evidências discordantes (Fakih et al., 1989; Kligerman et al., 1994; Vandenbrouck et al., 1980; Yuen et al., 2009). A abordagem de observação vigilante tem a vantagem de evitar um procedimento cirúrgico adicional, em até 70% dos pacientes que, eventualmente, são considerados N negativos na análise histopatológica. Além disso, o esvaziamento cervical

seletivo está associado a maiores complicações (Fakih et al., 1989; Vandembrouck et al., 1980). Estas considerações discordantes levaram a uma variabilidade na prática clínica a nível global (Greenberg et al., 2003).

II. OBJETIVOS E HIPÓTESES DO ESTUDO

Este estudo tem o propósito de realizar uma comparação da precisão prognóstica entre o cTNM e o pTNM, bem como avaliar e comparar o prognóstico quando relacionado com os estádios de desenvolvimento e aspetos sociodemográficos. Pretende-se ainda avaliar o impacto que o critério DOI tem no estágio T e a melhoria do prognóstico do sistema de estadiamento TNM da 8ª edição quando comparada à 7ª edição do manual de estadiamento do cancro oral do AJCC.

São apresentadas quatro hipóteses experimentais para este estudo. Consideram-se como hipóteses nulas e hipóteses alternativas as seguintes premissas:

1. Associação entre o critério DOI e o prognóstico da doença entre os anos (2018 e 2020).

Hipótese nula (H₁):

- Não se verificar uma associação entre o critério DOI e o prognóstico da doença entre os anos (2018 e 2020).

Hipótese alternativa (H₁):

- Existir uma associação entre o critério DOI e o prognóstico da doença entre os anos (2018 e 2020).

2. Diferenças de precisão prognóstica entre o cTNM e o pTNM entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

Hipótese nula (H₂):

- Não existir diferenças de precisão prognóstica entre o cTNM e o pTNM entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

Hipótese alternativa (H₂):

- Existirem diferenças de precisão prognóstica entre o cTNM e o pTNM entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

3. Relação entre a taxa de sobrevivência com a idade, género e grau de diferenciação celular entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

Hipótese nula (H₃):

- Não haver relação entre a taxa de sobrevivência com a idade, género e grau de diferenciação celular entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

Hipótese alternativa (H₃):

- Existir relação entre a taxa de sobrevivência com a idade, género e grau de diferenciação celular entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

4. Diferenças significativas entre os estádios TNM da doença com a taxa de sobrevida entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

Hipótese nula (H₄):

- Não haver diferenças significativas entre os estádios TNM da doença com a taxa de sobrevida entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

Hipótese alternativa (H₄):

- Haver diferenças significativas entre os estádios TNM da doença com a taxa de sobrevida entre os anos (2005 e 2017) e os anos (2018 e 2020).

III. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Considerações éticas

A presente investigação foi submetida: à Comissão Científica do Mestrado Integrado em Medicina Dentária e ao Conselho Científico do Instituto Universitário Egas Moniz, obtendo os seus pareceres favoráveis; ao Conselho de Investigação do IPOFGL, sendo que se obteve um parecer positivo à realização da mesma (Anexo 1); à Comissão de Ética do IPOFGL (Anexo 2), a 12 de janeiro de 2022, através do processo interno UIC/1436, tendo sido aprovada e, por último, à Comissão de Ética da Cooperativa Egas Moniz (Anexo 3), a 27 de janeiro de 2022, através do processo interno número 1053 que aprovou por unanimidade a realização da presente investigação. Foi conduzida segundo as regras da Declaração de Helsínquia, revista em 2013, respeitando a proteção de dados dos pacientes e as *guidelines* de boa prática clínica. Este estudo garante o anonimato e confidencialidade de todos os dados clínicos nele contidos. Os resultados do estudo não alteram nem interferem com a terapêutica em curso administrada aos pacientes.

2. Tipo de estudo e local de realização

Trata-se de um estudo observacional, analítico e comparativo, realizado no IPOFGL. Este estudo de precisão prognóstica foi descrito de acordo com a declaração *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies* (STARD) (Bossuyt et al. 2015).

3. Seleção da amostra

A amostra incluída neste estudo é composta por pacientes que tenham apresentado um diagnóstico comprovado por biópsia de carcinoma da cavidade oral e lábios, considerando a classificação internacional de doenças, décima edição (CID-10), códigos C00 a C06.9, excluindo C01, entre os anos 2005 e 2020. A amostra de pacientes engloba todos os casos de carcinoma da cavidade oral e lábios, seguidos no IPOFG de Lisboa, onde se pretendeu obter os dados relativos às seguintes variáveis: idade, género do paciente, hábitos etanólicos e/ou tabágicos, diagnóstico, taxa de mortalidade, classificação TNM clínica e patológica, grau de diferenciação e tempo de *follow-up*.

Assim, a amostra é composta por 2 grupos principais. O primeiro grupo, de estudo, é constituído por pacientes com diagnóstico de carcinoma na cavidade oral e lábios, entre os anos 2005-2017, classificados segundo a 7^a edição de estadiamento para o cancro oral do AJCC. O segundo grupo é formado por todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma da cavidade oral e lábios, entre os anos 2018-2020, classificados segundo a 8^a edição do AJCC. Ambos os grupos principais se subdividem em dois grupos mediante presença de intervenção cirúrgica: o grupo clínico, no qual foi apenas realizado o estadiamento clínico (cTNM) e o grupo patológico, que inclui pacientes com ambos os estadiamentos clínico (cTNM) e patológico (pTNM), devido à necessidade de intervenção cirúrgica.

Neste sentido, esta investigação abrange todos os pacientes durante esses períodos temporais, perfazendo um total de 3825 pacientes (n= 3825), dos quais 3116 se integram no grupo (2005-2017) e 709 no grupo (2018-2020).

De todos os pacientes selecionados, 360 foram excluídos por apresentarem pelo menos um ou mais critérios de exclusão. Como tal, a amostra final do grupo (2005-2017) perfaz um total de 2773 pacientes e o grupo (2018-2020) engloba 692 pacientes. Assim, a amostra final de pacientes inclui um total de 3465 pacientes (n=3465). Todos os pacientes (n=3465) apresentaram um estadiamento clínico cTNM, no entanto apenas 3083 pacientes, dos quais 2483 pertencentes ao grupo (2005-2017) e 600 ao grupo (2018-2020), foram submetidos a intervenção cirúrgica (estadiamento patológico pTNM).

A Figura 5 evidencia um fluxograma da seleção da amostra, com base nos critérios de inclusão e exclusão utilizados neste estudo.

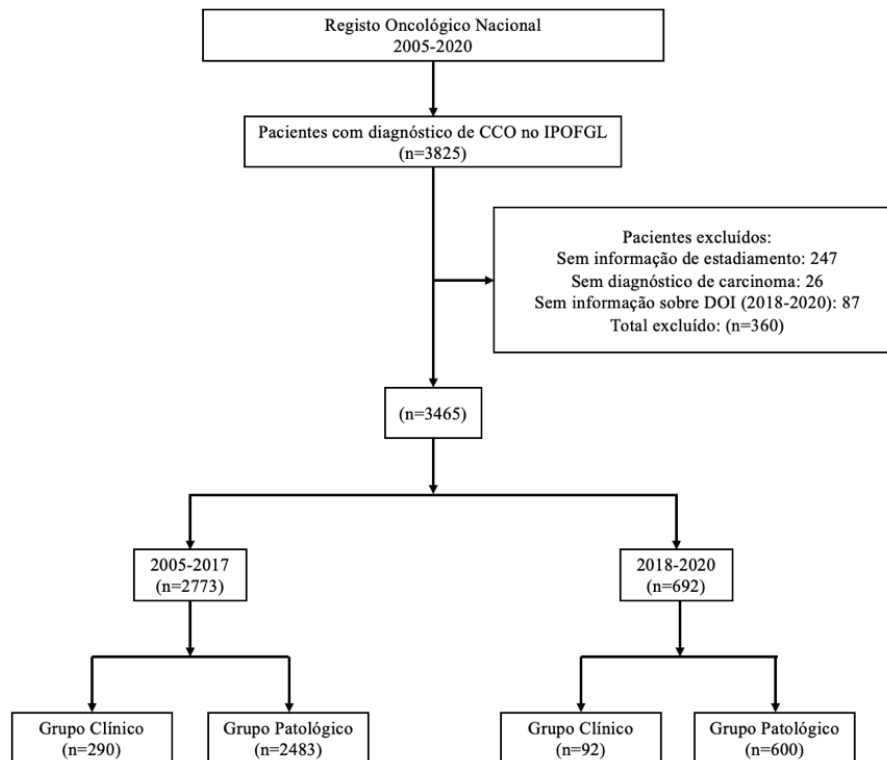


Figura 5. Fluxograma. Fluxograma com a seleção dos pacientes com base nos critérios de inclusão e exclusão.

4. Critérios de inclusão

Pacientes com mais de 18 anos e com diagnóstico comprovado por biópsia de carcinoma nos lábios, pavimento da boca, mucosa jugal, 2/3 anteriores da língua, gengiva, palato duro e trígono retromolar, no período de 2005-2020, com códigos C00 a C06.9, excluindo C01, de acordo com a CID-10.

5. Critérios de exclusão

Pacientes com histórias clínicas com informações incompletas ou imprecisas quanto às variáveis clínicas em estudo. Pacientes com diagnóstico de outras neoplasias malignas que não sejam carcinomas e que não se incluem nos locais anatómicos descritos anteriormente.

6. Recolha de dados

O requerimento e análise de dados dos processos dos pacientes foi dividida nas seguintes etapas:

- Requerimento de dados clínicos ao Registo Oncológico Nacional (RON), de todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma na cavidade oral e lábios, diagnosticados nos anos de 2005 a 2020;
- Análise dos processos em formato eletrónico dos anos 2017 a 2020 e em formato de papel dos anos 2005 a 2017, fornecidos pela base de dados requerida ao RON.

7. Critérios de estadiamento utilizados

Como referido anteriormente, os pacientes diagnosticados entre os anos 2005 a 2017 foram classificados segundo a 7^a edição de estadiamento para o cancro da cavidade oral e lábios do AJCC (Anexo 4), ao passo que os pacientes diagnosticados entre os anos 2018 a 2020 foram classificados segundo a 8^a edição do mesmo manual (Anexo 5). Após atribuir cada categoria (T-N-M), os estádios foram classificados segundo os mesmos critérios, para ambas as edições (7^a e 8^a) (Anexo 6).

Todos os pacientes foram estadiados clinicamente através de inspeção a nível visual, palpação, biópsia e exame histopatológico. Quando aplicáveis, os meios complementares de diagnóstico utilizados foram: RM e/ou TC; ultrassonografia da região da cabeça e do pescoço; cintilografia óssea, para deteção de invasão óssea e metástases à distância; radiografia de tórax; ultrassonografia abdominal e tomografia por emissão de positrões, para deteção de metástases à distância. Os critérios de diagnóstico para N0 foram o tamanho do gânglio linfático menor que 1 cm, sem necrose central, calcificação, distribuição de aglomerados ou adenopatia cervical na imagem (TC ou RM).

8. Critérios cirúrgicos

A terapêutica individual para cada paciente regeu-se pelas *guidelines* do cancro oral da NCCN. Os tumores T1,N0 foram submetidos a cirurgia do tumor primário sem esvaziamento ganglionar cervical. Os pacientes com tumores T2-3,N0, para além da

cirurgia do tumor primário, foram também sujeitos a esvaziamento ganglionar cervical unilateral ou bilateral (caso o tumor apresentasse uma localização mediana e supraomohioideia). Em casos de tumores T1-3,N1-3, foi realizada cirurgia do tumor primário e esvaziamento ganglionar cervical total, uni ou bilateral, sendo que para todos os casos N2c foi exclusivamente bilateral. Em tumores T4a, independentemente do estadiamento clínico N, foi realizada cirurgia do local primário e esvaziamento ganglionar cervical uni ou bilateral.

Foram ainda considerados como critérios de irressecabilidade cirúrgica as seguintes premissas: extensão do tumor à fossa infratemporal, à base do crânio e às partes moles cervicofaciais, que impossibilitassem a excisão adequada com margem; encarceramento da carótida interna ou da carótida primitiva pelo tumor, não ressecável; infiltração dos músculos pré-vertebrais e deformidade anatomofuncional, resultante de uma cirurgia excessivamente mutilante.

A técnica cirúrgica foi direcionada no sentido da obtenção de margem livre de tumor superior a 5 mm ou idealmente igual ou superior a 1 cm, mesmo que esse procedimento implicasse a exérese de outras estruturas anatómicas.

9. Análise anatomopatológica do tumor

As biópsias e peças operatórias recolhidas do grupo de pacientes submetidos a intervenção cirúrgica foram analisadas pelo departamento de Anatomia Patológica do IPOFGL, que se regeu pelas diretrizes do Manual de Boas Práticas Laboratoriais de Anatomia Patológica.

As biópsias realizadas foram obtidas através de uma colheita de um fragmento do órgão ou tecido, por via cirúrgica ou instrumentação endoscópica. Para estadiamento ganglionar, quando realizado, a colheita de células foi efetuada por meio de citologia aspirativa por agulha fina. As peças operatórias são constituídas parcial ou totalmente por um órgão ou pela estrutura anatómica excisada no ato cirúrgico. Posteriormente, as amostras foram imersas em formol tamponado a 10% à temperatura ambiente e, de seguida, enviadas para o departamento de Anatomia Patológica.

Neste departamento, as amostras foram analisadas macroscopicamente de acordo com a localização, estágio do tumor e estágio ganglionar cervical. Primeiramente, procedeu-se à realização de cortes transversais e, de seguida, os tecidos foram embebidos

em parafina. Os blocos de parafina foram, de imediato, cortados em secções de 4 micrómetros de espessura e, por último, efetuou-se a sua análise.

As conclusões das análises efetuadas, apresentadas sob a forma de diagnóstico, estão presentes no processo clínico de cada paciente, através de um relatório de exame anatomopatológico, previamente validado pelo médico especialista. Este relatório avalia vários parâmetros, nomeadamente o tipo histológico, o estadiamento patológico do tumor, segundo a classificação TNM, e o grau de diferenciação celular. Nos pacientes diagnosticados após 2018, soma-se a este relatório informações como o DOI e ENE.

10. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa SPSS (*Software Package for Social Sciences*), versão 28. Primeiramente, análises descritivas foram utilizadas para caracterizar os pacientes no início do estudo. As funções de sobrevivência foram obtidas através do método de Kaplan-Meier e as diferenças foram examinadas por meio do teste log-rank. A sobrevida foi definida como o tempo desde o diagnóstico até ao óbito ou até à última consulta de *follow-up*.

Modelos de riscos proporcionais foram utilizados para avaliar a significância prognóstica multivariada das variáveis tumorais na sobrevida global da doença. Os valores de p mostrados com razões de risco são relativos ao teste de razão de verossimilhança, tendo sido fixado um valor de significância de 5% ($p \leq 0,05$) em todas as análises inferenciais, de maneira a aceitar ou rejeitar a hipótese nula.

IV. RESULTADOS

Na análise de dados, foram obtidos resultados que se referem a uma população de 3465 pacientes, dos quais 2773 são referentes ao período de 2005 a 2017 e 692 ao período de 2018 a 2020.

Primeiramente, a análise dos dados será efetuada de forma global para toda a amostra (n=3465), sem considerar os dois períodos temporais distintos (2005-2020). Serão analisadas as características demográficas, incluindo o género, média de idades, hábitos etanólicos e tabágicos, bem como a caracterização do tumor quanto à sua localização anatómica, tipo histológico e grau de diferenciação.

Posteriormente, quando analisado o estadiamento TNM do tumor (estádio clínico e patológico) e as taxas de sobrevida, de acordo com os estádios da doença, serão efetuados dois tipos de análise: univariada e multivariada. De acordo com a edição do manual de estadiamento do cancro oral do AJCC, para o período temporal que compreende os anos 2005-2017, será efetuada a análise com base na 7ª edição, ao passo que para os anos 2018-2020 será utilizada a 8ª edição deste manual.

Aquando da recolha de dados, findada em maio de 2022, 2200 pacientes tinham sucumbido à doença, não tendo nenhum deles falecido devido a complicações relacionadas com o tratamento.

1. Características demográficas e hábitos (2005-2020)

Na Tabela 4, estão descritos os resultados obtidos para as características demográficas da população, nomeadamente o ano de diagnóstico, género, média de idades e presença de hábitos tabágicos e etanólicos.

Tabela 4. Caracterização da população (2005-2020). Caracterização da população (n=3465) para as variáveis, género, idade, hábitos etanólicos e hábitos tabágicos, no período de 2005 a 2020.

Ano de diagnóstico	Total de diagnósticos	Género		Média de idades (anos)	Hábitos etanólicos	Hábitos tabágicos
		Masculino	Feminino			
2020	% (n=205)	68,3% (140)	31,7% (65)	66,2	41,0% (84)	52,7% (108)
2019	% (n=233)	73,4% (171)	26,6% (62)	65,0	36,5% (85)	51,1% (119)
2018	% (n=254)	71,7% (182)	28,3% (72)	66,7	26,8% (68)	57,9% (147)
2017	% (n=231)	72,7% (168)	27,3% (63)	66,6	50,6% (117)	70,1% (162)
2016	% (n=233)	67,4% (157)	32,6% (76)	64,8	57,1% (133)	55,4% (129)
2015	% (n=232)	69,8% (162)	30,2% (70)	65,0	30,6% (71)	58,2% (135)
2014	% (n=195)	66,2% (129)	33,8% (66)	64,1	40,0% (78)	67,7% (132)
2013	% (n=154)	68,2% (105)	31,8% (49)	64,0	23,4% (36)	53,9% (83)
2012	% (n=225)	68,4% (154)	31,6% (71)	65,7	22,2% (50)	69,3% (156)
2011	% (n=204)	68,1% (139)	31,9% (65)	64,9	30,9% (63)	62,3% (127)
2010	% (n=210)	72,4% (152)	27,6% (58)	63,7	50,0% (105)	67,1% (141)
2009	% (n=249)	75,1% (187)	24,9% (62)	64,6	25,7% (64)	81,5% (203)
2008	% (n=204)	73,5% (150)	26,5% (54)	63,4	48,5% (99)	81,9% (167)
2007	% (n=251)	75,3% (189)	24,7% (62)	64,6	18,7% (47)	44,6% (112)
2006	% (n=204)	71,6% (146)	28,4% (58)	63,1	56,4% (115)	69,1% (141)
2005	% (n=181)	78,5% (142)	21,5% (39)	63,6	49,2% (89)	48,6% (88)
TOTAL	% (n=3465)	71,4% (2473)	28,6% (992)	64,8	37,6% (1304)	62,0% (2150)

No que concerne ao género, observa-se uma maior percentagem de casos em indivíduos do género masculino comparativamente ao género feminino, em todos os anos do período temporal analisado (2005 a 2020) (Gráfico 1). O rácio entre homens e mulheres foi de 2,5:1.

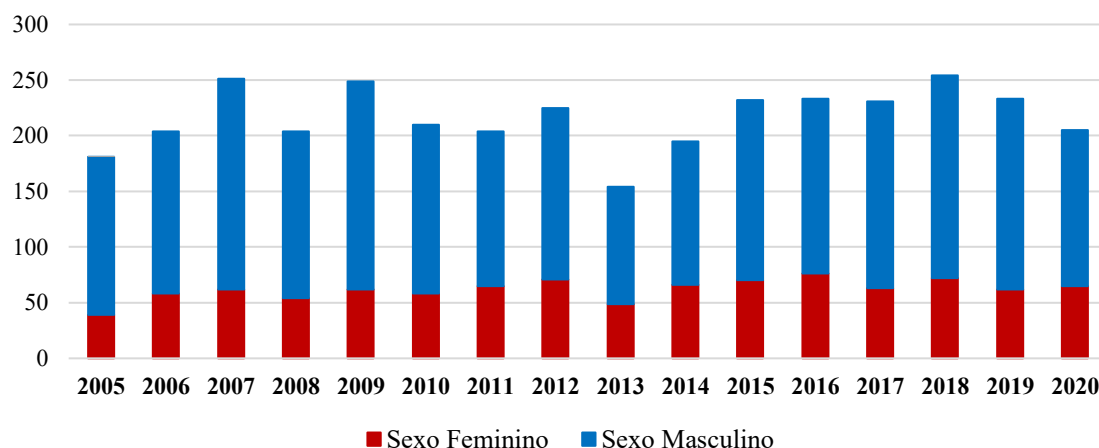


Gráfico 1. Número de casos em função do gênero (2005-2020). Número de casos diagnosticados em função do gênero, entre 2005 e 2020. Azul: sexo masculino; Vermelho: sexo feminino.

Quanto aos hábitos etanólicos, 37,6% (1304) dos pacientes apresentavam este hábito com uma frequência moderada a severa, dos quais 86,0% (1122) eram pacientes do sexo masculino e apenas 14,0% (182) do sexo feminino. Desta forma, denota-se uma superioridade do sexo masculino quanto à presença de hábitos etanólicos, em todos os anos do período temporal em estudo (Gráfico 2).

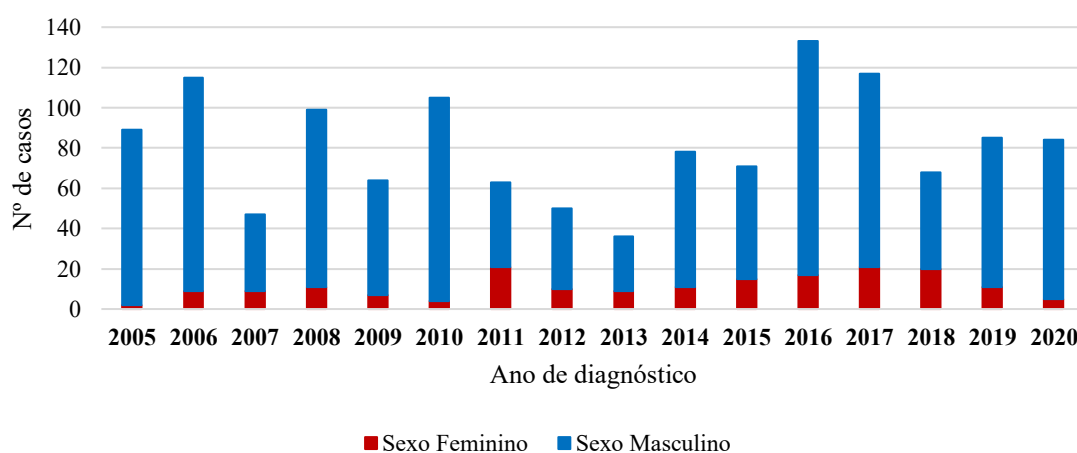


Gráfico 2. Hábitos etanólicos em função do gênero (2005-2020). Número de pacientes com hábitos etanólicos em função do gênero, entre 2005 e 2020. Azul: sexo masculino; Vermelho: sexo feminino.

Relativamente aos hábitos tabágicos, a maioria dos pacientes eram fumadores, 62,0% (2150), sendo 83,0% (1784) do sexo masculino e apenas 17,0% (366) do sexo feminino. Assim como para os hábitos etanólicos, observou-se uma maior percentagem

de casos do sexo masculino, considerando a amostra total de pacientes que mantinham uma frequência moderada a severa deste hábito (Gráfico 3).

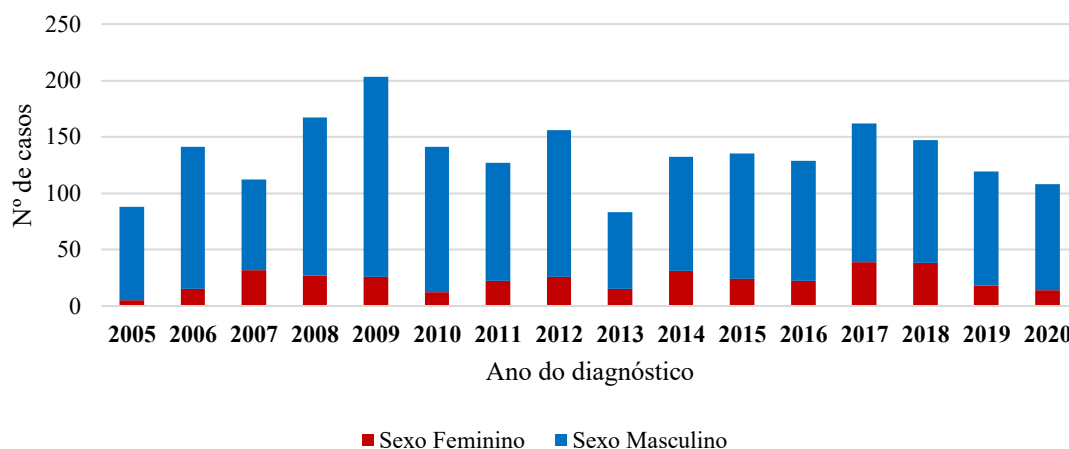


Gráfico 3. Hábitos tabágicos em função do género (2005-2020). Número de pacientes com hábitos tabágicos em função do género, entre 2005 e 2020. Azul: sexo masculino; Vermelho: sexo feminino.

No momento do diagnóstico, entre 2005 e 2020, a idade dos pacientes variou de 24 a 101 anos, com uma média de 64,8 anos e mediana de 65,0 anos. Desde 2005 que a média tem vindo a aumentar, sendo que nos últimos 6 anos (2015-2020) a média de idades situou-se sempre acima da média global, exceto no ano de 2016 em que a média de idades coincidiu com a média global (Gráfico 4).

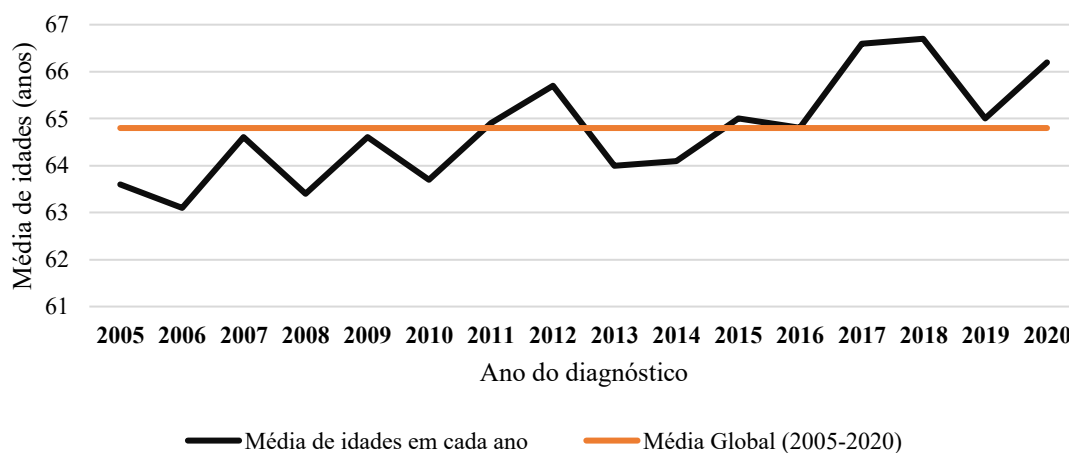


Gráfico 4. Média de idades no momento do diagnóstico (2005-2020). Média de idades no momento do diagnóstico entre 2005 e 2020. Preto: média de idades por ano; Laranja: média de idades global.

No Gráfico 5 é possível observar as diferenças da média de idades, no momento do diagnóstico, entre os pacientes do sexo masculino e feminino, verificando-se uma média de idades superior nos pacientes do sexo feminino, com 70,3 anos, ao passo que no sexo masculino a média foi de 62,6 anos.

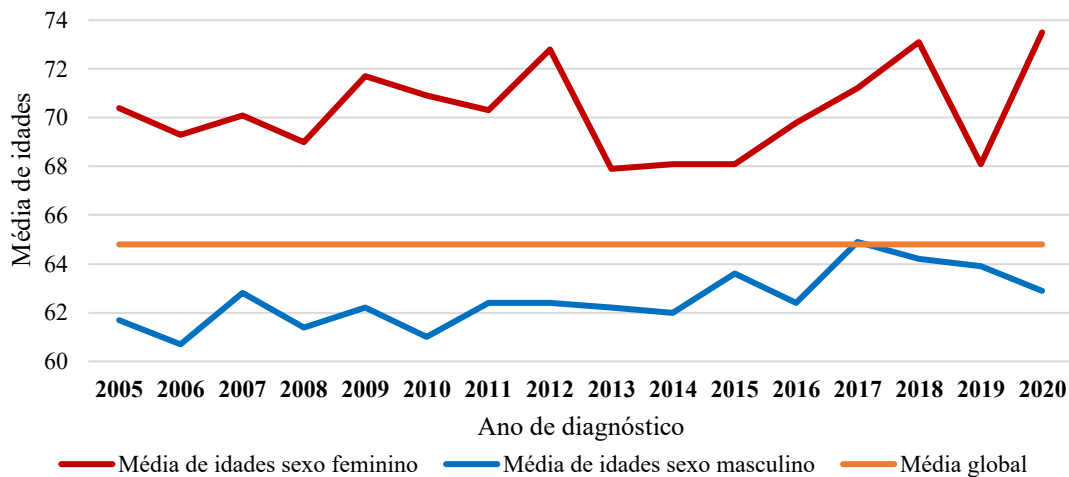


Gráfico 5. Média de idades em função do género (2005-2020). Média de idades no momento do diagnóstico entre 2005 e 2020 em função do género. Azul: média de idades do sexo masculino, por ano; Vermelho: média de idades do sexo feminino, por ano; Laranja: média de idades global.

A taxa de incidência, de acordo com as faixas etárias, pode ser observada no Gráfico 6. A faixa etária entre os 60-69 anos foi a mais afetada, com 24,5% (850) de casos, comparativamente às idades até aos 29 anos, com 0,6% (20) de casos diagnosticados.

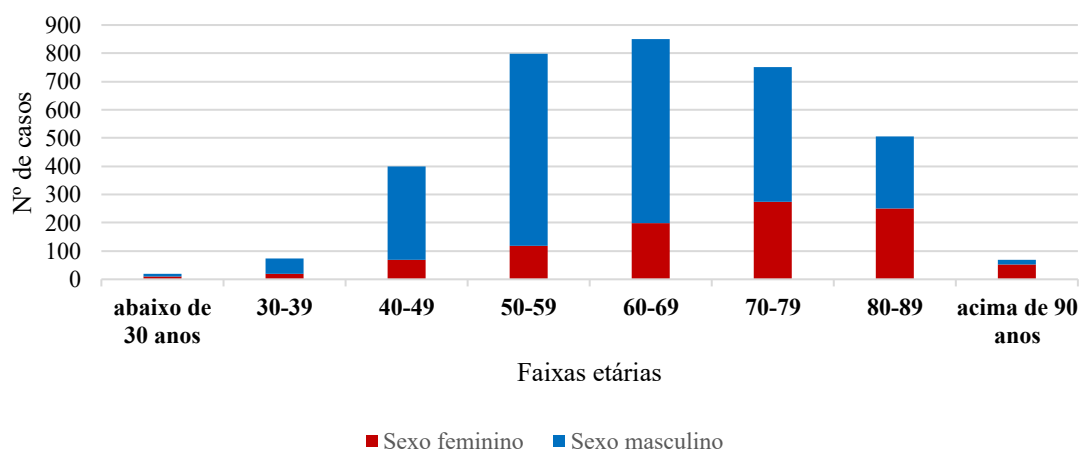


Gráfico 6. Número de casos em função da faixa etária e do género (2005-2020). Número de casos diagnosticados em função da faixa etária e do género, no momento do diagnóstico entre 2005 e 2020. Azul: pacientes do sexo masculino; Vermelho: pacientes do sexo feminino.

2. Caracterização do tumor, tratamento e estado do paciente (2005-2020)

Relativamente aos dados obtidos na Tabela 5, no que diz respeito ao tipo histológico dos tumores, existe uma predominância de 90,3% (n=3128) do carcinoma pavimento-celular.

A categoria “outros tipos histológicos” representa cerca de 7,3% (n=337) e engloba vários tipos de carcinomas: adenoide quístico; basalóide escamoso; mucoepidermóide; adenocarcinoma; verrucoso; basocelular; pseudosarcomatoso; linfoepitelial; de células acinares; cribriforme; epitelial-mioepitelial; de células granulares; de células de Merkel e carcinoma de células fusiformes.

Relativamente à localização do tumor, a zona mais afetada foi a língua, com 37,7% (1307) dos casos, seguindo-se a mucosa do lábio, com 17,2% (599). A categoria “outras localizações da cavidade oral” representa 4,0% (140) dos casos e é referente a outras localizações sem especificação na cavidade oral.

Quanto ao grau de diferenciação, a maioria dos carcinomas são bem diferenciados ou moderadamente diferenciados, contabilizando 26,7% (925) e 46,2% (1599) dos casos, respetivamente. Os carcinomas pouco diferenciados constituem 16,0% (555) dos casos.

Considerando os 3465 pacientes em estudo, 89,0% (3083) realizaram cirurgia, incluindo ambas as cirurgias minor, associada a menor morbidade cirúrgica, e major, englobando procedimentos mais invasivos como, por exemplo, glossectomia radical, mandibulectomia e dissecação radical do pescoço.

Relativamente ao estado de vida, apenas 36,5% (1265) dos pacientes se encontravam vivos no momento da recolha de dados.

Tabela 5. Caracterização do tumor (2005-2020). Caracterização do tumor na população em estudo (n=3465), para as variáveis tipo histológico, localização e grau de diferenciação, no período temporal de 2005 a 2020.

Tipo Histológico	Resultados
Carcinoma Pavimento-Celular	90,3% (3128)
Outros tipos histológicos	9,7% (337)
Localização do tumor	
Lábio	17,3% (599)
Língua	37,7% (1307)
Palato duro	5,2% (180)
Pavimento da boca	14,8% (512)
Gengiva	10,7% (370)

Trigono retromolar	5,4% (187)
Mucosa Jugal	4,9% (170)
Outras localizações da cavidade oral	4,0% (140)
Grau de diferenciação	
Pouco diferenciado	16,1% (559)
Moderadamente diferenciado	46,2% (1599)
Bem diferenciado	26,7% (925)
Não aplicável/desconhecido	11,0% (382)
Cirurgia	
Sim	89,0% (3083)
Não	11,0% (382)
Estado de vida	
Vivo	36,5% (1265)
Falecido	63,5% (2200)

3. Estadiamento TNM do tumor

Para a análise do período temporal 2005-2017 recorreu-se à 7ª edição do sistema de estadiamento TNM do AJCC, ao passo que para os anos 2018-2020 utilizou-se a 8ª edição deste manual. Neste sentido, a análise de dados, de ambos os períodos temporais, será efetuada de forma individualizada.

4. Análise de dados relativos ao período temporal (2005-2017)

No período temporal (2005-2017) foram diagnosticados 2773 pacientes, dos quais 2483 com estadiamento clínico e patológico (grupo patológico) e apenas 290 com estadiamento clínico (grupo clínico), tendo sido a taxa de SG a 5 anos de 56,0%.

A análise dos dados revelou diferenças significativas na taxa de SG a 5 anos (Tabela 6) em pacientes com idades inferiores a 65 anos (SG a 5 anos = 50,5%) quando comparados a pacientes com idades iguais ou superiores a 65 anos (SG a 5 anos = 41,2%), $p < 0,001$. A taxa de SG a 5 anos também evidenciou diferenças significativas entre géneros, $p = 0,014$, apresentando os pacientes do género masculino 43,9% enquanto os pacientes do género feminino revelaram 50,9%.

Relativamente ao ano de diagnóstico, observaram-se diferenças estatisticamente significativas, $p = 0,031$, sendo o ano de 2005 o ano com menor taxa de SG a 5 anos

(40,3%), ao passo que o ano de 2014 foi considerado o ano com maior taxa (59,5%). Assim, é notório um aumento da taxa de SG a 5 anos ao longo dos anos.

Os pacientes sem hábitos etanólicos apresentaram uma taxa de SG a 5 anos de 49,5%, tendo esta diminuído para 40,2% em pacientes que mantinham este hábito, $p < 0,001$. Considerando pacientes com hábitos tabágicos, os resultados obtidos foram semelhantes, sendo a taxa de SG a 5 anos em pacientes não fumadores de 50,9% e em pacientes fumadores de 43,1%, $p < 0,001$.

Comparando o grau de diferenciação celular com a taxa de SG a 5 anos, existem diferenças significativas entre as diversas categorias: bem diferenciado (65,5%), moderadamente diferenciado (47,3%) e pouco diferenciado (31,3%), $p < 0,001$.

Ao comparar o tipo histológico do tumor, foram observadas diferenças significativas na taxa de SG a 5 anos entre o carcinoma pavimento-celular e os restantes tipos histológicos (SG a 5 anos: 44,7% versus 56,3%, $p = 0,002$).

Observaram-se ainda diferenças estatisticamente significativas na taxa de SG a 5 anos entre as diferentes localizações anatómicas ($p < 0,001$), sendo o lábio a localização anatómica associada a uma maior taxa de SG a 5 anos, com uma taxa de 64,6%, enquanto o trígono retromolar foi a localização associada a uma menor taxa, com 26,0%.

Tabela 6. Características do tumor e do paciente (2005-2017).

Idade (anos)	n (%)	SG a 5 anos (%)	Valor p	SG (%)	Valor-p
< 65	1400 (50,5)	50,5	< 0,001	36,1	< 0,001
>= 65	1373 (49,5)	41,2		25,7	
Género					
Masculino	1980 (71,4)	43,9	0,014	29,0	< 0,001
Feminino	793 (28,6)	50,9		35,9	
Ano de diagnóstico					
2005	181 (6,5)	40,3		16,0	
2006	204 (7,4)	46,6		17,2	
2007	251 (9,1)	43,8		14,3	
2008	204 (7,4)	42,2		11,3	
2009	249 (9,0)	38,6		18,9	
2010	210 (7,6)	41,0		27,1	
2011	204 (7,4)	46,6	0,031	29,9	< 0,001
2012	225 (8,1)	48,4		35,6	
2013	154 (5,6)	44,2		37,0	
2014	195 (7,0)	59,5		52,3	
2015	232 (8,4)	48,7		45,7	
2016	233 (8,4)	47,6		47,6	
2017	231 (8,3)	49,8		49,8	
Hábitos etanólicos					
Não	1706 (61,5)	49,5	< 0,001	35,0	< 0,001
Sim	1067 (38,5)	40,2		24,6	
Hábitos tabágicos					
Não	997 (36,0)	50,9	0,001	37,9	< 0,001
Sim	1776 (64,0)	43,1		27,1	

Grau de diferenciação celular					
Bem	827 (29,8)	65,5		45,7	
Moderadamente	1269 (45,8)	47,3	< 0,001	31,8	< 0,001
Pouco	387 (14,0)	31,3		19,5	
Desconhecido	290 (10,4)	3,4		0,3	
Tipo histológico					
CPC	2494 (89,9)	44,7	0,002	29,6	< 0,001
Outros	279 (10,1)	56,3		43,4	
Localização					
Lábio	511 (18,4)	64,6		43,1	
Língua	1046 (37,7)	42,7		30,2	
Palato duro	125 (4,5)	44,0		30,4	
Pavimento da boca	423 (15,3)	46,1		30,0	
Gengiva	287 (10,3)	38,7	< 0,001	25,4	< 0,001
Trígono retromolar	154 (5,6)	26,0		12,3	
Mucosa jugal	137 (4,9)	48,2		36,5	
Outros	90 (3,3)	32,2		17,8	

4.1 Grupo clínico

O grupo clínico (2005-2017) é composto por 290 pacientes que, por não terem sido sujeitos a tratamento cirúrgico, apenas apresentaram estadiamento TNM clínico. Considerando os 290 pacientes, 122 faleceram antes da cirurgia, 135 não tinham indicação cirúrgica e 33 pacientes foram encaminhados para outra instituição.

A distribuição dos estádios cTNM, para a categoria T, foi: T1 em 14 (4,8%) pacientes; T2 em 22 (7,6%); T3 em 40 (13,8%); T4a em 170 (58,6%) e T4b em 44 (15,2%) pacientes. Relativamente à categoria N, observou-se: N0 em 56 (19,3%) pacientes, N1 em 31 (10,7%), N2a em 18 (6,2%), N2b em 75 (25,9%), N2c em 60 (20,7%) e N3 em 50 (17,2%) pacientes. Por último, no que concerne à categoria M, verificou-se que M0 estava presente em 224 (77,2%) e M1 em 66 (22,8%) pacientes.

Na Tabela 7 é possível observar o estadiamento cTNM destes 290 pacientes. A tabela encontra-se dividida entre o estadiamento com a categoria M0 (sem metástases à distância) e com a categoria M1 (presença de metástases à distância).

Tabela 7. Estadiamento cTNM subdividido por categorias do grupo clínico (2005-2017). Classificação agrupada por categorias e dividida entre M0 e M1.

T-N-M0	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3	Total
cT1	8	3	0	0	1	1	13
cT2	12	2	1	4	0	2	21
cT3	8	5	2	3	5	11	33
cT4a	22	16	11	29	24	21	123
cT4b	7	2	0	12	7	6	34
Total	56	28	14	48	37	41	224
T-N-M1	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3	Total
cT1	0	0	0	0	0	1	1
cT2	0	0	0	0	1	0	1

cT3	0	0	0	4	3	0	7
cT4a	0	3	4	18	16	6	47
cT4b	0	0	0	5	3	2	10
Total	0	3	4	27	23	9	66

A distribuição de estádios cTNM foi: 8 (2,8%) pacientes com estágio I, 12 (4,1%) estágio II, 16 (5,5%) estágio III, 121 (41,7%) estágio IVa, 67 (23%) estágio IVb e 66 (22,8%) estágio IVc. A Tabela 8 identifica a classificação cTNM de acordo com o estágio da doença (I, II, III, IVa, IVb e IVc) para os pacientes pertencentes ao grupo clínico.

Tabela 8. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2005-2017).

Classificação TNM	I	II	III	IVa	IVb	IVc	Total
	8	12	16	121	67	66	290

4.2 Grupo patológico

O grupo patológico (2005-2017) é composto por 2483 pacientes que, por terem sido sujeitos a tratamento cirúrgico, apresentaram estadiamento TNM clínico e patológico.

4.2.1 Comparação do cTNM com o pTNM

A distribuição dos estádios cTNM, de acordo com cada categoria T, foi: T1 em 882 (35,5%) pacientes, T2 em 697 (28,1%), T3 em 281 (11,3%), T4a em 596 (24,0%) e T4b em 27 (1,1%) pacientes. A distribuição de pTNM foi: T1 em 759 (30,6%) pacientes, T2 em 666 (26,8%), T3 em 346 (13,9%), T4a em 684 (27,5%) e T4b em 28 (1,1%).

Na comparação entre o estágio clínico da extensão do tumor no local primário (cT) e o estágio patológico (pT), a taxa de coincidência total foi de 72,1%, ao passo que a comparação entre T1, T2, T3a T4a foi de 72,9%, 63,1%, 61,6%, 85,9% e 81,5%, respectivamente. Quando o estadiamento clínico não coincidiu com o estadiamento patológico, verificou-se uma maior probabilidade de supraestadiamento (19,0%) comparativamente ao subestadiamento (8,9%) (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação da categoria T do cTNM e pTNM (2005-2017). Foi comparado o estadiamento da categoria T clínica com a categoria T patológica e verificada a sua taxa de coincidência.

Categoria T	pT1	pT2	pT3	pT4a	pT4b	Total	Inferior	Igual	Superior
cT1	643	154	65	20	0	882	-	643 (72,9%)	239 (27,1%)
cT2	100	440	78	79	0	697	100 (14,3%)	440 (63,1%)	157 (22,5%)
cT3	7	32	173	69	0	281	39 (13,9%)	173 (61,6%)	69 (24,6%)
cT4a	9	39	30	512	6	596	78 (13,1%)	512 (85,9%)	6 (1,0%)
cT4b	0	1	0	4	22	27	5 (18,5%)	22 (81,5%)	-
Total	759	666	346	684	28	2483	222 (8,9%)	1790 (72,1%)	471 (19,0%)

Na Tabela 10 é possível observar a comparação do estadiamento cTNM com o pTNM para a categoria N. Deve-se salientar que os pacientes com estadiamento clínico T1,N0,M0 apenas realizaram cirurgia de excisão do tumor no local primário, sem esvaziamento cervical, pelo que não existe classificação patológica da categoria N para estes casos. Para estes pacientes, a classificação patológica N denomina-se por pNx e diz respeito a 682 pacientes. Da amostra total do grupo patológico (n=2483), apenas 1801 pacientes apresentaram estadiamento da categoria N.

A distribuição dos estádios cTNM, de acordo com cada categoria N, foi: N0 em 905 (50,2%) pacientes, N1 em 340 (18,9%), N2a em 62 (3,4%), N2b em 281 (15,6%), N2c em 178 (9,9%) e N3 em 35 (1,9%).

Por outro lado, a distribuição pTNM foi: N0 em 719 (39,9%) pacientes, N1 em 331 (18,4%), N2a em 60 (3,3%), N2b em 423 (23,5%), N2c em 225 (12,5%) e N3 em 43 (2,4%).

Na comparação do estágio clínico (cN) com o estágio patológico (pN), a taxa de coincidência total foi de 57,9%, tendo sido a comparação entre N0, N1, N2a, N2b, N2c e N3 de 64,9%, 33,5%, 30,6%, 68,3%, 60,1% e 65,7%, respetivamente. Quando o estadiamento clínico não coincidiu com o estadiamento patológico, verificou-se uma maior probabilidade de supraestadiamento (30,0%) comparativamente ao subestadiamento (12,1%) (Tabela 10).

Tabela 10. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2005-2017). Foi comparado o estadiamento da categoria N clínica com a categoria N patológica e verificada a sua taxa de coincidência.

Categoria N	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3	Total	Inferior	Igual	Superior
cN0	587	185	12	87	33	1	905	-	587 (64,9%)	318 (35,1%)
cN1	76	114	21	82	39	8	340	76 (22,4%)	114 (33,5%)	150 (44,1%)
cN2a	6	3	19	17	14	3	62	9 (14,5%)	19 (30,6%)	34 (54,8%)

cN2b	30	18	5	192	31	5	281	53 (18,9%)	192 (68,3%)	36 (12,8%)
cN2c	19	9	1	39	107	3	178	68 (38,2%)	107 (60,1%)	3 (1,7%)
cN3	1	2	2	6	1	23	35	12 (34,3%)	23 (65,7%)	-
Total	719	331	60	423	225	43	1801	218 (12,1%)	1042 (57,9%)	541 (30,0%)

Relativamente à categoria M, tendo em conta todos os pacientes com diagnóstico M0 clínico, submetidos a intervenção cirúrgica (n=2483), apenas 7 pacientes revelaram presença de metástases à distância (M1) no período pós-operatório.

A Tabela 11 evidencia a comparação entre o estadiamento cTNM e pTNM, tendo-se observado uma taxa de coincidência total de 69,8%, sendo que para os estádios I, II, III, IVa, IVb e IVc verificaram-se percentagens de 75,9%, 46,2%, 43,8%, 87,0%, 94,0% e 0,0%, respetivamente.

Quando o estadiamento clínico não coincidiu com o estadiamento patológico, observou-se uma maior probabilidade de supraestadiamento (20,9%) face ao subestadiamento (9,2%) (Tabela 10).

Tabela 11. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2005-2017). Foi comparado o estadiamento da categoria N clínica com a categoria N patológica e verificada a sua taxa de coincidência.

Estádio TNM	pI	pII	pIII	pIVa	pIVb	pIVc	Total	Inferior	Igual	Superior
cI	601	115	61	15	0	0	792	-	601 (75,9%)	191 (7,7%)
cII	70	216	97	84	1	0	468	70 (2,8%)	216 (46,2%)	182 (7,3%)
cIII	18	35	145	128	2	3	331	53 (2,1%)	145 (43,8%)	133 (5,4%)
cIVa	6	50	39	725	10	3	833	95 (3,8%)	725 (87,0%)	13 (0,5%)
cIVb	0	0	1	10	47	1	50	11 (0,4%)	47 (94,0%)	1 (0,04%)
cIVc	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	695	416	343	962	60	7	2483	229 (9,2%)	1734 (69,8%)	520 (20,9%)

4.2.2 Análise da Sobrevida Global a 5 anos

A análise univariada revelou que os estádios clínico e patológico T, bem como o estágio N da 7ª edição do AJCC, foram considerados preditores viáveis de SG a 5 anos ($p < 0,001$, Tabela 12 e Gráficos 7/8).

As taxas de SG a 5 anos, para a categoria pT, foram as seguintes: pT1 (81,2%), pT2 (53,5%), pT3 (31,8%), pT4a (25,9%) e pT4b (14,3%), denotando-se uma clara diminuição das taxas de SG a 5 anos à medida que o estágio T vai aumentando.

Para os pacientes que não evidenciaram metástases em gânglios linfáticos cervicais, na análise histológica, a taxa de SG foi significativamente maior (pN0=62,4%) do que em pacientes pN+, $p < 0,001$.

Quando comparados os estádios da doença, houve diferenças estatisticamente significativas na SG a 5 anos ($p < 0,001$): estágio I (82,9%), II (66,6%), III (45,2%), IVa (25,6%), IVb (15,0%), e IVc (0,0%).

Em relação ao *status* do tumor pós-cirúrgico, observaram-se diferenças significativas na taxa de SG a 5 anos ($p < 0,001$). Quando o tumor se encontrava em remissão, quando persistia ou quando progredia, a taxa de SG a 5 anos foi 69,8%, 43,3% e 0,0%, respetivamente.

Tabela 12. Características do tumor (2005-2017).

Categoria cT	n (%)	SG a 5 anos (%)	Valor-p	SG (%)	Valor-p
T1	882 (35,5)	71,9		54,1	
T2	697 (28,0)	50,8		33,8	
T3	281 (11,3)	26,7	< 0,001	14,3	< 0,001
T4a	596 (24,0)	32,8		10,7	
T4b	27 (1,1)	14,8		4,2	
Categoria pT					
T1	759 (30,6)	81,2		67,1	
T2	666 (26,8)	53,5		36,3	
T3	346 (13,9)	31,8	< 0,001	13,3	< 0,001
T4a	684 (27,5)	25,9		8,6	
T4b	28 (1,1)	14,3		7,1	
Categoria cN					
N0	1587 (63,9)	62,4		43,7	
N1	340 (13,7)	40,9		18,6	
N2a	62 (2,5)	19,4	< 0,001	3,8	< 0,001
N2b	281 (11,3)	25,6		12,1	
N2c	178 (7,2)	24,7		10,5	
N3	35 (1,4)	14,3		1,2	
Categoria pN					
Nx	682 (27,5)	76,4		61,6	
N0	719 (29,0)	64,5		46,9	
N1	331 (13,3)	38,4		14,7	
N2a	60 (2,4)	20,0	< 0,001	5,0	< 0,001
N2b	423 (17,0)	20,3		7,3	
N2c	225 (9,1)	20,0		6,2	
N3	43 (1,7)	18,6		2,3	
Estádio (cTNM)					
I	792 (31,9)	75,0		58,5	
II	469 (18,9)	58,2		38,7	
III	330 (13,3)	36,7	< 0,001	21,4	< 0,001
IVa	833 (33,5)	32,1		13,3	
IVb	59 (2,4)	13,6		3,2	
Estádio (pTNM)					
I	695 (28,0)	82,9		69,8	
II	416 (16,8)	66,6		49,8	
III	343 (13,8)	45,2	< 0,001	21,0	< 0,001
IVa	962 (38,7)	25,6		9,6	

IVb	60 (2,4)	15,0		3,3
IVc	7 (0,3)	0,0		0,0
Status após tratamento				
Remissão	1957 (78,8)	60,2		42,5
Persistência	296 (11,9)	16,5	< 0,001	8,4
Progressão	230 (9,3)	15,5		0,9

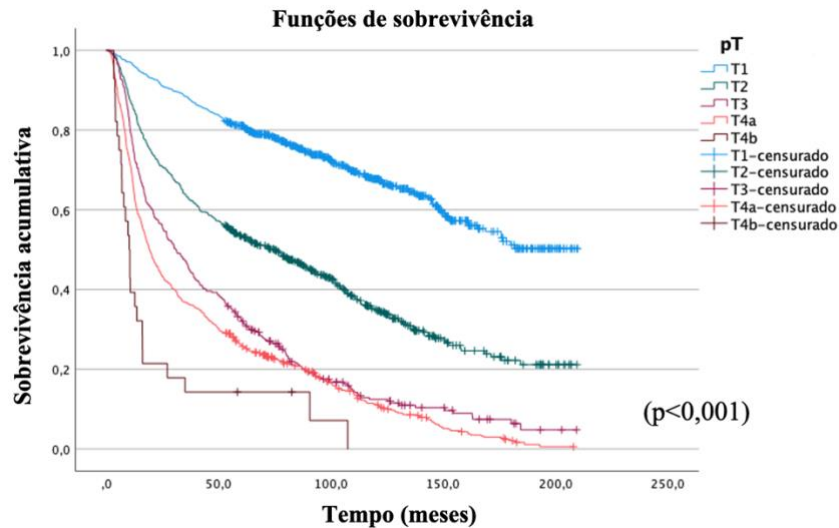


Gráfico 7. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pT (2005-2017).

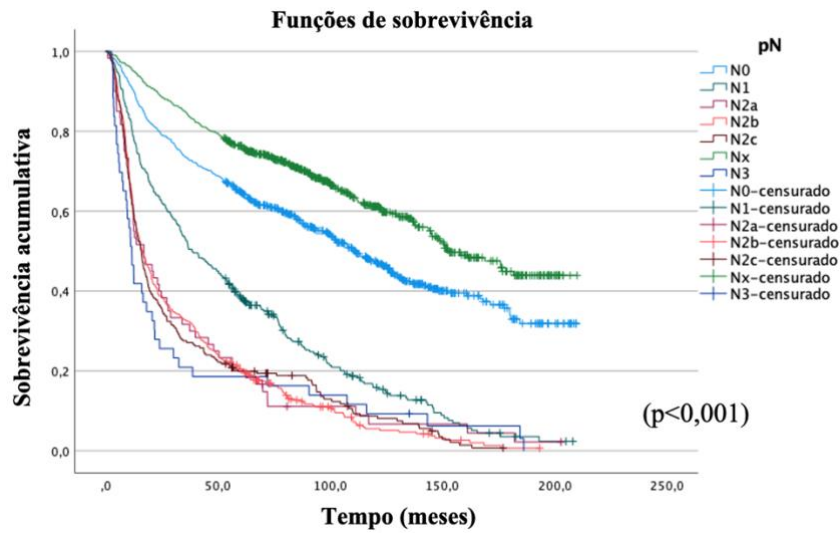


Gráfico 8. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pN (2005-2017).

Os pacientes com diagnóstico clínico de ausência de metástases ganglionares cervicais, sujeitos a cirurgia de esvaziamento cervical, contabilizaram um total de 904 casos e foram estadiados em cN0 por não apresentarem sinais clínicos ou radiológicos de disseminação da doença. No entanto, na análise histopatológica do esvaziamento cervical, 317 (35,1%) pacientes apresentaram metástases (cN0-pN+). Comparando os pacientes

com *status* cN0-pN0 com os pacientes cN0-pN+, estes evidenciaram uma taxa de SG a 5 anos de 63,0% *versus* 31,5%, respectivamente. Observaram-se ainda diferenças significativas entre os dois grupos ($p < 0,001$), como se pode constatar pelo Gráfico 9.

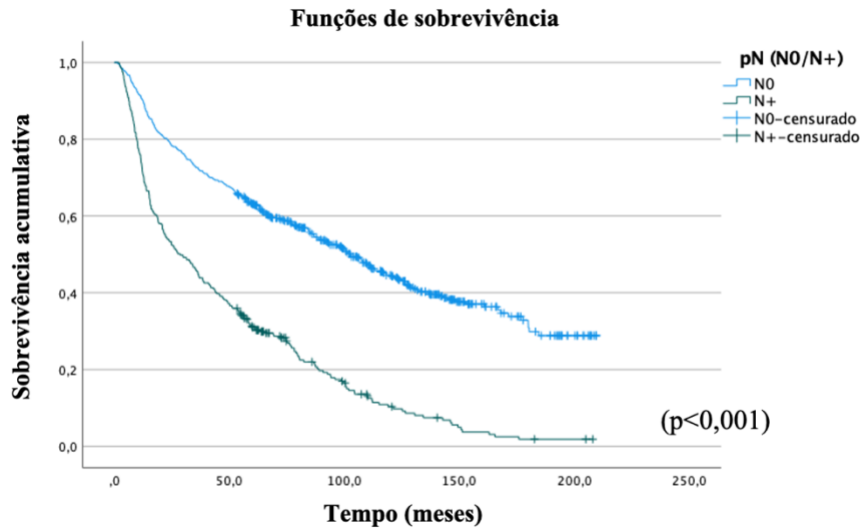


Gráfico 9. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier para cN0/pN0 e cN0/pN+ (2005-2017).

No Gráfico 10 é possível verificar que quanto mais avançado for o estágio TNM da doença, menor é a taxa de sobrevida global.

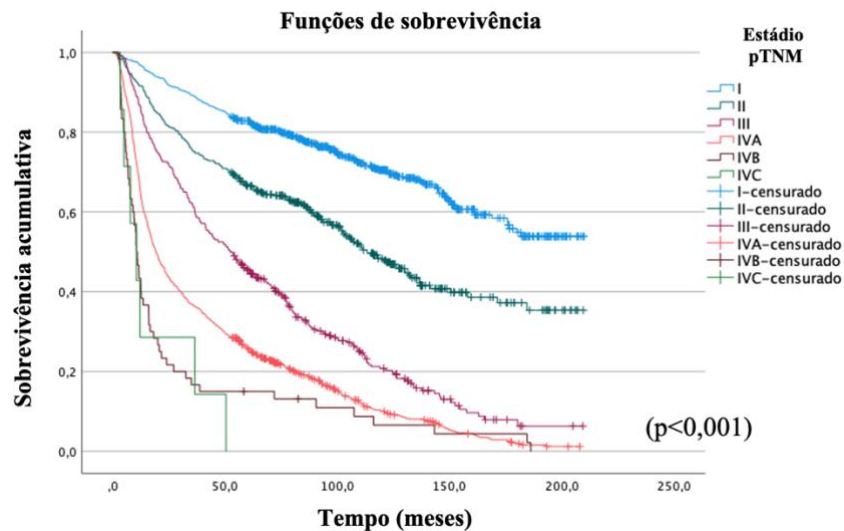


Gráfico 10. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier para o estágio pTNM (2005-2017).

O estudo de precisão de estadiamento não revelou diferenças significativas no impacto do estadiamento clínico em relação ao prognóstico do caso (Tabela 13).

Relativamente à categoria T, quando o cT foi igual ao pT, a taxa de SG a 5 anos foi de 51,2%, no entanto quando estes não coincidiram a taxa de SG a 5 anos foi de 50,1%, $p=0,623$.

No que concerne à categoria N, existiram diferenças significativas quando o cN coincidiu com o pN, tendo-se observado uma taxa de SG a 5 anos de 45,5%, ao passo que quando não se verificou essa associação, a taxa de SG a 5 anos decresceu para 35,2%, $p<0,001$. Na comparação do estadiamento inicial (cTNM) com o final (pTNM), verificou-se uma taxa de SG a 5 anos de 50,3% quando existiu concordância entre ambos os estadiamentos, e uma taxa de SG a 5 anos de 52,1% quando os estádios foram distintos, $p=0,430$, não existindo, portanto, uma diferença significativa na taxa de SG a 5 anos quando os diagnósticos clínicos e patológicos foram discordantes.

Tabela 13. Concordância entre o estadiamento clínico e patológico (2005-2017).

cT=pT	n (%)	Concordância entre o estágio clínico e patológico			
		SG a 5 anos (%)	Valor-p	SG (%)	Valor-p
Sim	1790 (72,1)	51,2	0,623	35,3	0,254
Não	693 (27,9)	50,1		32,8	
cN=pN					
Sim	1042 (42,0)	45,5	< 0,001	28,0	< 0,001
Não	759 (30,5)	35,2			
Nx	682 (27,5)	76,4		61,6	
cM=pM					
Sim	2475 (99,7)	51,0	0,003	34,7	< 0,001
Não	8 (0,3)	0,0		0,0	
cTNM=pTNM					
Sim	1734 (69,8)	50,3	0,430	34,0	0,389
Não	749 (30,2)	52,1		35,8	

4.2.3 Modelo de Risco Proporcional de COX

Para a análise multivariada, recorreu-se ao Modelo de Risco Proporcional de Cox para avaliar o impacto independente de cada categoria T e N no risco de óbito (Tabela 14). No estágio clínico (cTNM), a probabilidade de óbito foi associada ao aumento dos estádios T e N. Neste grupo, a categoria T4b foi associada a um maior risco de óbito, taxa de risco *Hazard Rate* (HR) 4,6, Intervalo de Confiança (IC) 3,5–6,0), em comparação com a categoria T2 (HR 1,6, IC 1,4–1,8).

Em relação à categoria cN, a categoria associada a maior risco de óbito foi N3 (HR 3,4, IC 2,7–4,4).

No estádio pTNM, a probabilidade de óbito aumentou com o aumento do estádio T e N, quando comparado ao cTNM para todas as categorias T e N.

Tabela 14. Análise multivariada dos fatores prognósticos para a taxa de sobrevida (2005-2017).

Estádio clínico (cTNM)		
Categoria cT	RR (95% IC)	Valor-p
T1	1	-
T2	1,6 (1,4-1,8)	<0,001
T3	2,6 (2,2-3,1)	<0,001
T4a	2,6 (2,3-3,0)	<0,001
T4b	4,6 (3,5-6,0)	<0,001
cN		
N0	1	-
N1	1,4 (1,2-1,6)	<0,001
N2a	2,5 (1,9-3,1)	<0,001
N2b	1,9 (1,6-2,2)	<0,001
N2c	2,0 (1,7-2,3)	<0,001
N3	3,4 (2,7-4,3)	<0,001
Estádio histopatológico (pTNM)		
Categoria pT	RR (95% IC)	Valor-p
T1	1	-
T2	2,3 (1,9-2,8)	<0,001
T3	3,6 (2,9-4,4)	<0,001
T4a	3,7 (3,0-4,5)	<0,001
T4b	5,4 (3,5-8,5)	<0,001
pN		
Nx	1,2 (1,0-1,5)	0,047
N0	1	-
N1	1,9 (1,7-2,3)	<0,001
N2a	2,7 (2,0-3,6)	<0,001
N2b	2,9 (2,5-3,4)	<0,001
N2c	2,6 (2,2-3,1)	<0,001
N3	2,6 (1,9-3,6)	<0,001

Nota: Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança.

5. Análise de dados relativos ao período temporal (2018-2020)

No período temporal (2018-2020) foram diagnosticados 692 pacientes, 600 com estadiamento clínico e patológico (grupo patológico) e 92 apenas com estadiamento clínico (grupo clínico), tendo-se verificado uma taxa de SG de 58,7%.

A análise dos dados revelou diferenças significativas na taxa de SG (Tabela 15) em pacientes com idades inferiores a 65 anos (SG= 62,9%), quando comparados a pacientes com idades iguais ou superiores a 65 anos (SG=54,9%), $p=0,016$. Contudo, a

taxa de SG não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre géneros, $p=0,499$.

Os pacientes com ausência de hábitos etanólicos apresentaram uma taxa de SG de 61,3%, ao passo que a taxa de SG diminuiu para 53,6% em pacientes que mantinham este hábito, $p=0,037$. Do mesmo modo, para pacientes com hábitos tabágicos, resultados semelhantes foram encontrados, tendo sido a taxa de SG, em pacientes não fumadores, de 62,3% e em pacientes fumadores de 53,6%. Contudo, apesar de não se ter verificado uma diferença estatisticamente significativa, $p=0,063$, existiu uma notória diminuição da taxa de SG.

Comparando o grau de diferenciação celular, existem diferenças significativas na taxa de SG entre as diferentes categorias: bem diferenciado (75,5%), moderadamente diferenciado (61,4%) e pouco diferenciado (45,9%), $p<0,001$.

Ao comparar o tipo histológico do tumor, observaram-se diferenças significativas na taxa de SG entre o carcinoma pavimento-celular e os restantes tipos histológicos (SG 57,6% versus 70,7%, $p=0,044$).

No que concerne às diferentes localizações anatómicas, não foram observadas diferenças significativas na taxa de SG ($p=0,074$), no entanto, a localização anatómica associada a uma maior taxa de SG foi o lábio, que evidenciou uma taxa de SG de 75,0%. Contrariamente, o trígono retromolar foi a localização associada a uma menor SG, com uma percentagem de 48,5%.

Tabela 15. Características do tumor e do paciente (2018-2020).

Idade (anos)	n (%)	SG (%)	Valor-p
< 65	326 (47,1)	62,9	0,016
>= 65	366 (52,9)	54,9	
Género			
Masculino	493 (71,2)	57,6	0,499
Feminino	199 (28,8)	61,3	
Ano de diagnóstico			
2018	254 (36,7)	57,5	0,066
2019	233 (33,7)	61,4	
2020	205 (29,6)	57,1	
Hábitos etanólicos			
Não	455 (65,8)	61,3	0,037
Sim	237 (34,2)	53,6	
Hábitos tabágicos			
Não	318 (46,0)	62,3	0,063
Sim	374 (54,0)	55,6	
Grau de diferenciação celular			
Bem diferenciado	108 (15,6)	75,5	< 0,001
Moderadamente diferenciado	365 (52,8)	61,4	
Pouco diferenciado	219 (31,6)	45,9	

Tipo histológico			
CPC	634 (91,6)	57,6	0,044
Outros	58 (8,4)	70,7	
Localização			
Lábio	88 (12,7)	75,0	0,074
Língua	261 (37,7)	57,1	
Palato duro	55 (7,9)	65,5	
Pavimento da boca	89 (12,9)	53,9	
Gengiva	83 (12,0)	54,2	
Trígono retromolar	33 (4,8)	48,5	
Mucosa jugal	33 (4,8)	51,5	
Outros	50 (7,2)	58,0	

5.1 Grupo clínico

O grupo clínico (2018-2020) é composto por 92 pacientes que, por não terem sido sujeitos a tratamento cirúrgico, apenas evidenciaram um estadiamento TNM clínico. Destes 92 pacientes, 60 faleceram antes de realizarem a cirurgia, 14 não tinham indicação cirúrgica e 18 pacientes foram encaminhados para outra instituição.

A distribuição dos estádios cTNM, de acordo com cada categoria, foi: T1 em 0 (0,0%) pacientes, T2 em 15 (16,3%), T3 em 13 (14,1%), T4a em 49 (53,3%) e T4b em 15 (16,3%) pacientes. Considerando a categoria N, observou-se: N0 em 16 (17,4%) pacientes, N1 em 11 (12,0%), N2a em 9 (9,8%), N2b em 16 (17,4%), N2c em 16 (17,4%), N3a em 24 (26,1%) e N3b em 0 (0,0%) pacientes. Relativamente à categoria M, constatou-se que M0 estava presente em 77 (83,7%) e M1 em 15 (16,3%) pacientes.

A taxa de SG dos pacientes do grupo clínico situou-se nos 18,5%.

Na Tabela 16 é possível observar o estadiamento cTNM destes 92 pacientes. A tabela encontra-se dividida entre o estadiamento com a categoria M0 (sem metástases à distância) e com a categoria M1 (presença de metástases à distância).

Tabela 16. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2018-2020). Classificação agrupada por categorias e dividida entre M0 e M1.

T-N-M0	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3a	cN3b	Total
cT1	0	0	0	0	0	0	0	0
cT2	4	0	1	1	1	2	0	9
cT3	4	3	0	0	4	2	0	13
cT4a	8	7	7	9	5	9	0	45
cT4b	0	0	1	2	3	4	0	10
Total	16	10	9	12	13	17	0	77
T-N-M1	cN0	cN1	cN2a	cN2b	cN2c	cN3a	cN3b	Total
cT1	0	0	0	0	0	0	0	0
cT2	0	0	0	0	2	4	0	6
cT3	0	0	0	0	0	0	0	0
cT4a	0	0	0	3	1	0	0	4

cT4b	0	1	0	1	0	3	0	5
Total	0	1	0	4	3	7	0	15

A Tabela 17 evidencia a classificação cTNM de acordo com o estágio da doença (I, II, III, IVa, IVb e IVc) referente ao grupo clínico.

A distribuição de estádios cTNM foi 0 (0,0%) pacientes em estágio I, 4 (4,3%) em estágio II, 7 (7,6%) em estágio III, 44 (47,8%) em estágio IVa, 22 (23,9%) em estágio IVb e 15 (16,3%) em estágio IVc.

Tabela 17. Estadiamento cTNM do grupo clínico (2018-2020).

Classificação TNM	I	II	III	IVa	IVb	IVc	Total
	0	4	7	44	22	15	92

5.2 Grupo patológico

O grupo patológico (2018-2020) é composto por 600 pacientes que, por terem sido sujeitos a tratamento cirúrgico, apresentaram estadiamento TNM clínico e patológico.

5.2.1 Comparação do cTNM com o pTNM

A distribuição dos estádios cTNM, de acordo com cada categoria T, foi: T1 em 213 (35,5%) pacientes, T2 em 167 (27,8%), T3 em 79 (13,2%), T4a em 138 (23,0%) e T4b em 3 (0,5%) pacientes. Por outro lado, para a distribuição pTNM, observou-se: T1 em 118 (19,7%) pacientes, T2 em 110 (18,3%), T3 em 104 (17,3%), T4a em 261 (43,5%) e T4b em 7 (1,2%).

Na comparação entre o estágio clínico da extensão do tumor no local primário (cT) e o estágio patológico (pT), a taxa de coincidência total foi de 51,0%, tendo sido a comparação entre T1, T2, T3a T4a de 50,7%, 31,7%, 24,1%, 89,9% e 66,7%, respectivamente. Quando o estadiamento clínico não coincidiu com o estadiamento patológico, constatou-se uma maior probabilidade de supraestadiamento (45,0%) relativamente ao subestadiamento (4,0%) (Tabela 18).

Tabela 18. Comparação da categoria T do cTNM e pTNM (2018-2020). Foi comparado o estadiamento da categoria T clínica com a categoria T patológica e verificada a sua taxa de coincidência.

Categoria T	pT1	pT2	pT3	pT4a	pT4b	Total	Inferior	Igual	Superior
cT1	108	53	28	24	0	213	-	108 (50,7%)	105 (49,3%)
cT2	10	53	48	55	1	167	10 (6,0%)	53 (31,7%)	104 (62,3%)
cT3	0	2	19	57	1	79	2 (2,5%)	19 (24,1%)	58 (73,4%)
cT4a	0	2	9	124	3	138	11 (8,0%)	124 (89,9%)	3 (2,2%)
cT4b	0	0	0	1	2	3	1 (33,3)	2 (66,7%)	-
Total	118	110	104	261	7	600	24 (4,0%)	306 (51,0%)	270 (45,0%)

Na Tabela 19 é possível observar a comparação do estadiamento cTNM com o pTNM para a categoria N. Deve-se salientar que os pacientes com estadiamento clínico T1,N0,M0 (n=170) apenas realizaram cirurgia de excisão do tumor no local primário, sem esvaziamento cervical, pelo que não existe classificação patológica da categoria N para estes casos. Em 15 pacientes com estadiamento clínico T2-N0-M0, também não foi realizado esvaziamento cervical.

Assim, para estes pacientes, a classificação patológica N denomina-se por pNx e diz respeito a 185 pacientes. Da amostra total do grupo patológico (n=600), apenas 415 pacientes evidenciaram estadiamento da categoria pN.

A distribuição dos estádios cTNM, de acordo com cada categoria N, foi: N0 em 192 (46,3%) pacientes, N1 em 98 (23,6%), N2a em 12 (2,9%), N2b em 61 (14,7%), N2c em 43 (10,4%), N3a em 9 (2,3%) e N3b em 0 (0,0%).

Por outro lado, a distribuição pTNM foi: N0 em 141 (34%) pacientes, N1 em 53 (12,8%), N2a em 29 (7,0%), N2b em 83 (20,0%), N2c em 43 (10,4%), N3a em 35 (8,4%) e N3b em 31 (7,5%).

Na comparação do estágio clínico (cN) com o estágio patológico (pN), a taxa de coincidência total foi de 54,2%, tendo sido a comparação entre N0, N1, N2a, N2b, N2c, N3a e N3b de 66,1%, 35,7%, 25%, 44,3%, 60,5%, 77,8% e 0%, respetivamente. Quando o estadiamento clínico não coincidiu com o estadiamento patológico, verificou-se uma maior probabilidade de supraestadiamento (41,0%) face ao subestadiamento (4,8%).

Tabela 19. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2018-2020). Foi comparado o estadiamento da categoria N clínica com a categoria N patológica e verificada a sua taxa de coincidência.

Categoria N	pN0	pN1	pN2a	pN2b	pN2c	pN3a	pN3b	Total	Inferior	Igual	Superior
cN0	127	17	10	27	7	2	2	192	-	127 (66,1%)	65 (33,9%)
cN1	5	35	15	25	3	7	8	98	5	35	58

									(5,1%)	(35,7%)	(59,2%)
cN2a	0	0	3	0	1	3	5	12	0 (0,0%)	3 (25,0%)	9 (75,0%)
cN2b	6	1	1	27	6	9	11	61	8 (13,1%)	27 (44,3%)	26 (42,6%)
cN2c	3	0	0	4	26	7	3	43	7 (16,3%)	26 (60,5%)	10 (23,3%)
cN3a	0	0	0	0	0	7	2	9	0 (0,0%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)
cN3b	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	141	53	29	83	43	35	31	415	20 (4,8%)	225 (54,2%)	170 (41,0%)

Relativamente à categoria M, considerando todos os pacientes com diagnóstico M0 clínico, submetidos a intervenção cirúrgica (n=600), apenas 3 pacientes revelaram presença de metástases à distância (M1) no período pós-cirúrgico.

A Tabela 20 evidencia a comparação entre o estadiamento cTNM e pTNM, tendo-se verificado uma taxa de coincidência total de 55,2%, sendo que para os estádios I, II, III, IVa, IVb e IVc observaram-se percentagens de 63,4%, 36,4%, 29,9%, 71,3%, 100% e 0,0%, respetivamente.

Quando o estadiamento clínico não coincidiu com o estadiamento patológico, observou-se uma maior probabilidade de supraestadiamento (40,8%) relativamente ao subestadiamento (4,0%) (Tabela 20).

Tabela 20. Comparação da categoria N do cTNM e pTNM (2018-2020). Foi comparado o estadiamento da categoria N clínica com a categoria N patológica e verificada a sua taxa de coincidência.

Estádio TNM	pI	pII	pIII	pIVA	pIVB	pIVC	Total	Inferior	Igual	Superior
cI	108	42	16	4	1	0	171	-	108 (63,4%)	63 (36,8%)
cII	10	43	29	33	2	1	118	10 (8,5%)	43 (36,4%)	65 (55,1%)
cIII	0	2	32	60	12	1	107	2 (1,9%)	32 (29,9%)	73 (68,2%)
cIVa	0	4	8	139	43	1	195	12 (6,2%)	139 (71,3%)	44 (22,6%)
cIVb	0	0	0	0	9	0	9	0 (0,0%)	9 (100%)	0 (0,0%)
cIVc	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Total	118	92	92	227	68	3	600	24 (4,0%)	331 (55,2%)	245 (40,8%)

5.2.2 Análise da Sobrevida Global

A análise univariada revelou que os estádios clínico e patológico T, bem como o estádio N da 8ª edição do AJCC, foram considerados preditores viáveis de SG ($p < 0,001$, Tabela 21 e Gráficos 11/12).

As taxas de SG, para a categoria pT, foram as seguintes: pT1 (100%), pT2 (93,6%), pT3 (58,7%), pT4a (39,8%) e pT4b (42,9%), constatando-se uma notória diminuição das taxas de SG à medida que o estágio T vai aumentando.

Para os pacientes que não evidenciaram metástases em gânglios linfáticos cervicais, na análise histológica, a taxa de SG foi consideravelmente superior (pN0=80,1%) do que em pacientes pN+, $p<0,001$.

Quando comparados os estádios da doença, houve diferenças estatisticamente significativas na SG ($p<0,001$): estágio I (100%), II (96,7%), III (64,0%), IVa (47,5%), IVb (23,9%), e IVc (33,3%).

Em relação ao *status* do tumor pós-cirúrgico, foram observadas diferenças significativas na taxa de SG ($p<0,001$). Quando o tumor se encontrava em remissão, quando persistia ou quando progredia, a taxa de SG foi 69,8%, 43,3% 0,0%, respetivamente.

Tabela 21. Características do tumor (2018-2020).

Categoria cT	n (%)	OS (%)	Valor-p
T1	213 (35,5)	83,6	< 0,001
T2	167 (27,8)	64,1	
T3	79 (13,2)	35,4	
T4a	138 (23,0)	47,1	
T4b	3 (0,5)	33,3	
Categoria pT			
T1	118 (19,7)	100	< 0,001
T2	110 (18,3)	93,6	
T3	104 (17,3)	58,7	
T4a	261 (43,5)	39,8	
T4b	7 (1,2)	42,9	
Categoria cN			
N0	377 (62,8)	80,1	< 0,001
N1	98 (16,3)	43,9	
N2a	12 (2,0)	50,0	
N2b	61 (10,2)	32,8	
N2c	43 (7,2)	37,2	
N3a	6 (1,0)	33,3	
Categoria pN			
Nx	185 (30,8)	93,5	< 0,001
N0	141 (23,5)	79,4	
N1	53 (8,8)	49,1	
N2a	29 (4,8)	34,5	
N2b	83 (13,8)	38,6	
N2c	43 (7,2)	46,5	
N3a	35 (5,8)	14,3	
N3b	31 (5,2)	35,5	
Estádio clínico (cTNM)			
I	171 (28,5)	93,6	< 0,001
II	118 (19,7)	73,7	
III	107 (17,8)	46,7	
IVa	195 (32,5)	46,2	

IVb	6 (1,0)	33,3	
Estádio patológico (pTNM)			
I	118 (19,7)	100	
II	90 (15,0)	96,7	
III	86 (14,3)	64,0	< 0,001
IVa	236 (39,3)	47,5	
IVb	67 (11,2)	23,9	
IVc	3 (0,5)	33,3	
Status após tratamento			
Remissão	503 (83,8)	69,8	
Persistência	88 (14,7)	43,2	< 0,001
Progressão	9 (1,5)	0,0	

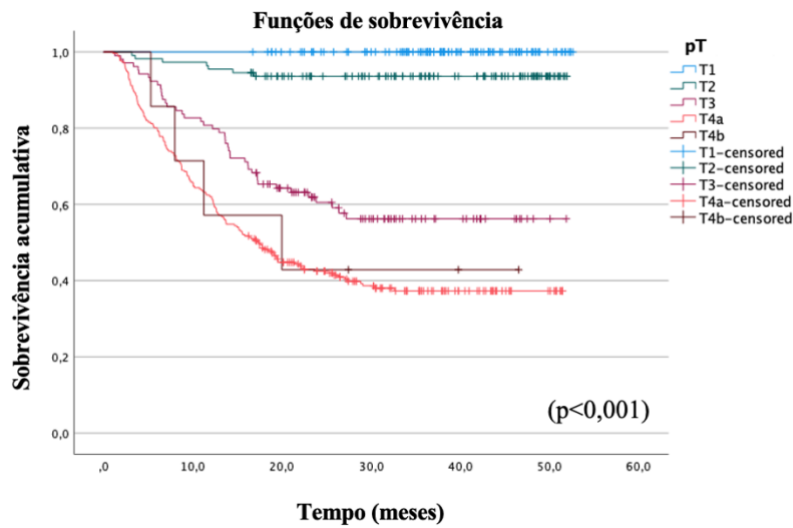


Gráfico 11. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pT (2018-2020).

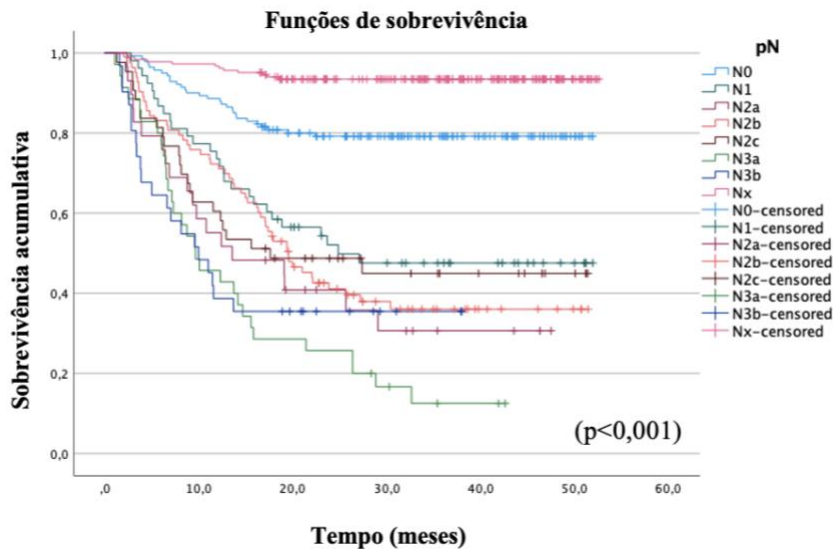


Gráfico 12. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o estágio pN (2018-2020).

Os pacientes com diagnóstico clínico de ausência de metástases ganglionares cervicais, sujeitos a cirurgia de esvaziamento cervical, contabilizaram um total de 192 casos e foram estadiados em cN0 por não evidenciarem sinais clínicos ou radiológicos de disseminação da doença. Contudo, na análise histopatológica do esvaziamento cervical, 65 (33,9%) pacientes apresentaram metástases (cN0-pN+). Comparando os pacientes com *status* cN0-pN0 com os pacientes cN0-pN+, estes evidenciaram uma taxa de sobrevida global de 81,1% *versus* 40,0%, respectivamente. Observaram-se ainda diferenças significativas entre os dois grupos ($p<0,001$) (Gráfico 13).

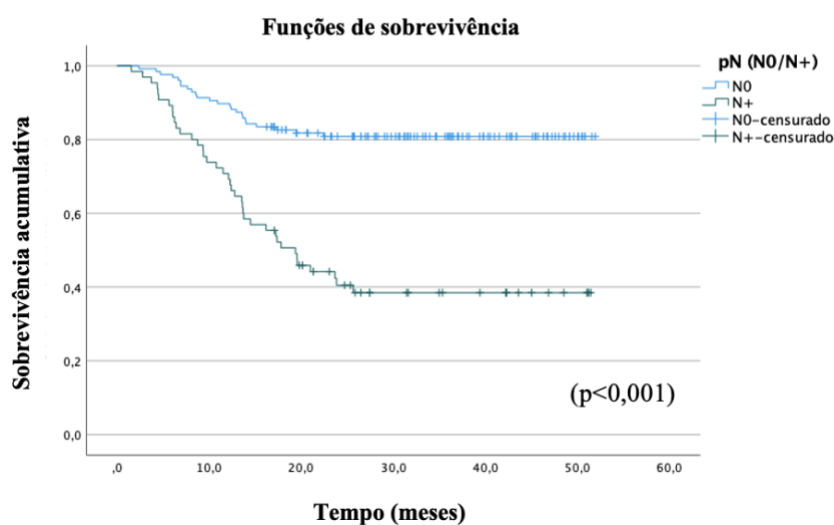


Gráfico 13. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier para cN0/pN0 e cN0/pN+ (2018-2020).

O estudo de precisão de estadiamento revelou diferenças significativas no impacto do estadiamento clínico em relação ao prognóstico do caso (Tabela 22).

No que diz respeito à categoria T, quando o cT foi igual ao pT, a taxa de SG foi de 73,2%, contudo quando estes não coincidiram a taxa de SG decresceu para 55,9%, $p<0,001$.

Relativamente à categoria N, quando o cN coincidiu com o pN, a taxa de SG foi de 63,6%, ao passo que quando não se verificou essa coincidência, a taxa de SG decresceu para 38,4%, $p<0,001$. Na comparação entre o estadiamento inicial (cTNM) e final (pTNM), verificou-se uma taxa de SG de 73,3% quando existiu concordância entre ambos os estadiamentos, e uma taxa de SG de 54,4% quando os estádios foram distintos, $p<0,001$, existindo, portanto, uma diferença significativa na taxa de sobrevida quando os diagnósticos clínicos e patológicos foram discordantes.

Tabela 22. Concordância entre o estadiamento clínico e patológico (2018-2020).

Concordância entre o estágio clínico e patológico			
cT=pT	n (%)	SG (%)	Valor-p
Sim	306 (51,0)	73,2	< 0,001
Não	294 (49,0)	55,9	
cN=pN			
Sim	225 (37,5)	63,6	< 0,001
Não	190 (31,7)	38,4	
Nx	185 (30,8)	93,5	
cM=pM			
Sim	597 (99,5)	65,0	0,164
Não	3 (0,5)	33,3	
cTNM=pTNM			
Sim	331 (55,2)	73,3	< 0,001
Não	269 (44,8)	54,4	

5.2.3 Modelo de Risco Proporcional de COX

Para a análise multivariada, recorreu-se ao Modelo de Risco Proporcional de Cox para avaliar o impacto independente de cada categoria T e N no risco de óbito (Tabela 23).

No estágio clínico (cTNM), a probabilidade de óbito foi associada ao aumento dos estádios T e N. Neste grupo, a categoria T4b foi associada a um maior risco de óbito, taxa de risco (HR 6,5, IC 3,4–12,4), comparativamente com a categoria T2 (HR 2,3, IC 1,5–3,5).

Relativamente à categoria cN, a categoria associada a maior risco de óbito foi N3a (HR 4,5, IC 2,9–7,1).

No estágio pTNM, a probabilidade de óbito aumentou com o aumento do estágio T e N, com exceção do estágio patológico T4b que foi associado a um menor risco de óbito comparado ao cTNM (HR 4,6, IC 1,2-17,4).

A categoria pN3b, recém-criada, apresentou uma melhor sobrevida quando comparada à categoria N3a (HR 5,9, IC 2,8–8,9).

Tabela 23. Análise multivariada dos fatores prognósticos para a taxa de sobrevida (2018-2020).

Categoria cT	Estádio clínico (cTNM)	
	RR (95% IC)	Valor-p
T1	1	-
T2	2,3 (1,5-3,5)	<0,001

T3	2,8 (1,8-4,4)	<0,001
T4a	3,7 (2,5-5,6)	<0,001
T4b	6,5 (3,4-12,4)	<0,001
cN		
N0	1	-
N1	3,2 (2,3-4,4)	<0,001
N2a	3,0 (1,7-5,4)	<0,001
N2b	2,8 (2,0-4,1)	<0,001
N2c	2,7 (1,8-4,0)	<0,001
N3a	4,5 (2,9-7,1)	<0,001
Estádio histopatológico (pTNM)		
Categoria	RR (95% IC)	Valor-p
pT		
T1	1	-
T2	2,5 (1,0-6,0)	<0,001
T3	4,7 (1,9-11,9)	<0,001
T4a	4,9 (2,0-12,2)	<0,001
T4b	4,6 (1,2-17,4)	<0,001
pN		
Nx	0,6 (0,3-1,4)	0,286
N0	1	-
N1	3,3 (1,9-5,6)	<0,001
N2a	4,2 (2,3-7,5)	<0,001
N2b	3,5 (2,2-5,5)	<0,001
N2c	2,9 (1,7-5,1)	<0,001
N3a	5,8 (3,4-9,7)	<0,001
N3b	5,0 (2,8-8,9)	<0,001

Nota: RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança.

5.2.4 Impacto do critério DOI na categoria T

Neste estudo, comparou-se também a diferença de estadiamento da categoria T da 7ª para a 8ª edição do AJCC, tendo por base a avaliação do DOI como critério de classificação e preditor prognóstico.

A Tabela 24 demonstra os resultados da comparação entre as duas edições.

Tabela 24. Comparação entre a 7ª e 8ª edição do AJCC (Categoria T). Foi comparado o estadiamento da categoria T da 7ª edição (sem critério DOI) com a 8ª edição (com critério DOI).

Categoria T	8ª pT1	8ª pT2	8ª pT3	8ª pT4a	8ª pT4b	Total	Inferior	Igual	Superior
7ª pT1	118	21	0	0	0	139	-	118 (84,9%)	21 (15,1%)
7ª pT2	0	89	71	0	0	160	0 (0,0%)	89 (55,6%)	71 (44,4%)
7ª pT3	0	0	33	64	0	97	0 (0,0%)	33 (34,0%)	64 (66,0%)
7ª pT4a	0	0	0	197	0	197	0 (0,0%)	197 (100%)	0 (0,0%)
7ª pT4b	0	0	0	0	7	7	0 (0,0%)	7 (100%)	0 (0,0%)
Total	118	110	104	261	7	600	0 (0,0%)	444 (74,0%)	156 (26,0%)

No que respeita à categoria T1, foram diagnosticados 139 pacientes, de acordo com a 7ª edição. Destes 139 pacientes, 21 sofreram um novo estadiamento para T2 (8ª edição), uma vez que apresentaram um tumor com dimensões inferiores ou iguais a 2 cm e um DOI superior a 5 mm. Relativamente à categoria T2, esta correspondeu a 160 pacientes (7ª edição), tendo 71 sido reclassificados para T3 (8ª edição), dado terem apresentado um tumor maior que 2 cm e menor ou igual a 4 cm no seu maior eixo e um DOI superior a 10 mm. No que concerne à categoria T3, de acordo com a 7ª edição, foram diagnosticados 97 pacientes e 64 sofreram um novo estadiamento para T4a (8ª edição), como consequência de terem apresentado um tumor maior que 4 cm e um DOI superior a 10 mm. Todos os pacientes em T4a e T4b, estadiados segundo a 7ª edição, foram igualmente estadiados na 8ª edição.

A taxa de discordância entre a 7ª e 8ª edição do AJCC, na categoria pT, foi de 26,0%, tendo-se verificado um aumento do estágio, na 8ª edição, sempre que se observou uma discordância entre ambas as edições.

A Tabela 25 e o Gráfico 14 demonstram o impacto que o critério DOI teve na taxa de SG ($p < 0,001$). Para valores de DOI inferiores a 5 mm, entre 5 e 10 mm e superiores a 10 mm, a taxa de SG foi de 100%, 95,7% e 40,2%, respetivamente. Comparando as sobrevidas globais entre a 7ª e 8ª edição, é possível observar um ligeiro aumento da taxa de SG na 8ª edição no que concerne às categorias T1, T2 e T3.

Tabela 25. Comparação entre a 7ª e 8ª edição do AJCC e o impacto do DOI na categoria T.

DOI (mm)	n (%)	SG (%)	Valor-p
≤ 5	119 (19,8)	100	< 0,001
> 5 e ≤ 10	138 (23,0)	95,7	
> 10	343 (57,2)	40,2	
pT (7ª Edição)			
T1	139 (23,2)	95,0	< 0,001
T2	160 (26,7)	75,0	
T3	97 (16,2)	49,5	
T4a	197 (32,8)	43,7	
T4b	7 (1,2)	42,9	
pT (8ª Edição)			
T1	118 (19,7)	100	< 0,001
T2	110 (18,3)	93,6	
T3	104 (17,3)	58,7	
T4a	261 (43,5)	39,8	
T4b	7 (1,2)	42,9	

É ainda importante salientar que a categoria T3 demonstrou ser a mais heterogénea. Esta categoria, apesar de demonstrar uma taxa de SG de 58,7%, evidencia taxas de sobrevida bastante díspares quanto à característica tumoral. Considerando os 104

pacientes pertencentes à categoria T3, 71 pacientes apresentaram um tumor > 2cm e ≤ 4cm e DOI > 10mm, com uma taxa de SG de 43,7%, ao passo que os tumores > 4cm e DOI ≤ 10mm apresentaram uma taxa de SG de 90,9%.

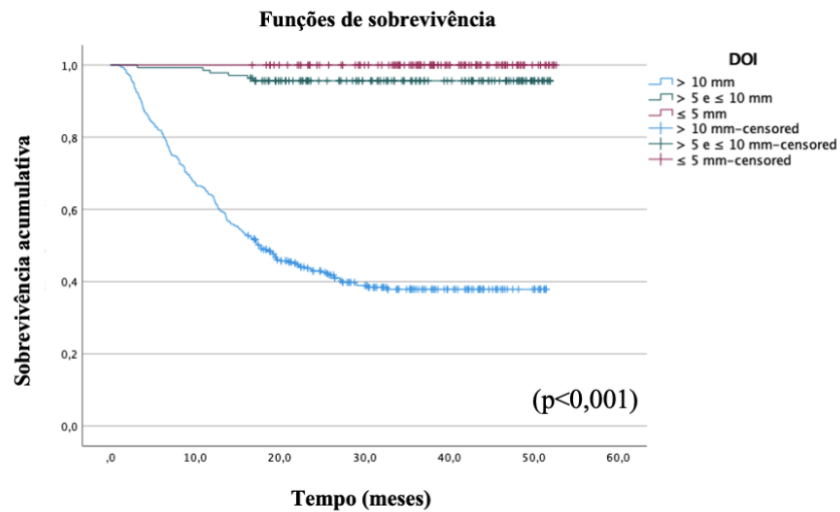


Gráfico 14. Funções de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o critério DOI.

V. DISCUSSÃO

O estadiamento clínico correto e preciso é de extrema importância para determinar o tratamento primário e o prognóstico dos pacientes (Gross et al., 2008). Neste sentido, desenvolveu-se o presente estudo retrospectivo, com o objetivo de comparar os resultados do estadiamento clínico e patológico em 3083 pacientes com carcinoma da cavidade oral e lábios, tratados com cirurgia primária.

A amostra total incluiu 3465 pacientes (grupos clínicos e patológicos) com uma média de idades de 64,8 anos. Outros estudos encontraram médias de idades ligeiramente inferiores, como 43,6 anos (Gupta et al., 2015), 53 anos (Amit et al., 2013; Ebrahimi et al., 2014), 58 anos (Capote et al., 2007), 59 anos (Lee et al., 2021), 60 anos (Caldeira et al., 2019), 61,7 anos (Jerjes et al., 2010), 61,8 anos (Kreppel et al., 2016) e 64 anos (Kantola et al., 2000). Por outro lado, o estudo de Han et al. (2016) referiu uma média de idades superior, de 66,1 anos, evidenciando, por isso, que a incidência do cancro da cavidade oral e lábios é especialmente denotada após a 4ª década de vida.

Os pacientes do sexo masculino e com idade superior ou igual a 65 anos foram associados a uma pior taxa de sobrevida global a 5 anos no grupo (2005-2017) e sobrevida global no grupo (2018-2020), corroborado pelo estudo de Amit et al. (2013). Contrariamente, o estudo de Capote et al. (2007) obteve resultados contrários.

Relativamente ao género, 71,4% (2473) pacientes eram do sexo masculino e 28,6% (992) do sexo feminino, com um rácio entre homens e mulheres de 2,5:1. A literatura mostra que a incidência de cancro oral é, aproximadamente, três vezes maior em homens do que em mulheres. Estas diferenças, no entanto, têm decrescido cada vez mais ao longo do tempo, havendo mais casos de cancro oral em pacientes do sexo feminino (Amit et al., 2013; Braakhuis et al., 2014; Caldeira et al., 2019; Capote et al., 2007; Ebrahimi et al., 2014; K. Gupta et al., 2015; Han et al., 2016; Jerjes et al., 2010; Kantola et al., 2000; Kreppel et al., 2016; Lee et al., 2021; Monteiro et al., 2014; Shim et al., 2010). Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o género e a taxa de sobrevida global a 5 anos no período (2005-2017), tendo o género masculino sido associado a uma pior taxa de sobrevida. Contudo, no período (2018-2020) não foram registadas diferenças estatisticamente significativas.

A elevada predominância do género masculino, na amostra total, é atribuível à maior prevalência de hábitos tabágicos e etanólicos neste género, comparativamente ao género feminino. Apenas 182/992 (18,3%) pacientes do género feminino mantinham

hábitos etanólicos regulares, em comparação com 1122/2473 (45,4%) pacientes do género masculino. Por outro lado, 1784/2473 (72,1%) pacientes do género masculino mantinham hábitos tabágicos frequentes, face a 366/992 (36,9%) pacientes do género feminino. A frequência de hábitos etanólicos e tabágicos, no presente estudo, é coincidente com as conclusões de outros estudos que demonstraram que o tabaco e o álcool são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do cancro oral (Bagnardi et al., 2015; Lin et al., 2011; Mello et al., 2019; Merletti et al., 1989).

Na presente investigação, para o grupo (2005-2017), a presença de hábitos etanólicos e/ou tabágicos foi associada a uma menor taxa de SG a 5 anos. Pelo contrário, no grupo (2018-2020) esta associação apenas se verificou na presença de hábitos etanólicos. Bagnardi et al. (2015), Kantola et al. (2000) e Koch et al. (2009), nos estudos que realizaram, verificaram uma associação entre os hábitos etanólicos com a diminuição da sobrevida global em pacientes com cancro da cavidade oral e lábios. No entanto, Kantola et al. (2000) e Koch et al. (2009), nos seus estudos, não obtiveram uma associação significativa entre a presença de hábitos tabágicos e a taxa de sobrevida.

O Carcinoma Pavimento-Celular é o tipo histológico mais comum de tumor maligno da cavidade oral, representando mais de 90% de todos os casos na literatura disponível (Chow, 2020; Kreppel et al., 2016; Lydiatt et al., 2017; Verdonck-de Leeuw et al., 2022; Warnakulasuriya, 2009; Zanoni et al., 2019). Essa percentagem foi coincidente com a evidenciada no presente estudo, com 90,3% de todos os casos.

A língua foi a localização anatómica mais prevalente (37,7%), como demonstrado em estudos anteriores (Cramer et al., 2018; Gupta et al., 2015; Jawad et al., 2020; Jerjes et al., 2010; Lee et al., 2021). Seguiu-se o lábio (17,3%), o pavimento da boca (14,8%), a gengiva (10,7%) e as restantes localizações com taxas de incidência inferiores a 6,0%. Kreppel et al. (2016), no estudo que realizaram, observaram uma maior incidência do tumor no pavimento da boca (36,0%), seguido da língua (21,0%).

No presente estudo, foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando comparadas as localizações do tumor e a taxa de SG do paciente, sendo que, em ambos os períodos (2005-2017) e (2018-2020), o lábio foi a localização associada a uma maior taxa de SG e o trígono retromolar a uma pior taxa de sobrevida. Kreppel et al. (2016), no estudo que efetuaram, não verificaram associação entre a localização do tumor e a sobrevida do paciente.

Quanto ao grau de diferenciação, a maioria dos tumores eram moderadamente diferenciados (46,2%) e bem diferenciados (26,7%), coincidente com a literatura

existente (EI-Naggar et al., 2017; Jerjes et al., 2010, 2010; Kantola et al., 2000; Koch et al., 2009). Em ambos os grupos (2005-2017) e (2018-2020), o grau de diferenciação celular apresentou uma associação estatisticamente significativa com a taxa de SG, sendo que os tumores bem diferenciados foram associados a uma melhor sobrevida e os pouco diferenciados a pior sobrevida. O estudo de Jerjes et al. (2010) comprovou a mesma associação que a presente investigação, no entanto, Kantola et al. (2000) e Koch et al. (2009) não comprovaram uma associação entre o grau de diferenciação do tumor com a taxa de sobrevida do paciente.

- **Grupo 2005-2017 (7ª edição do AJCC)**

Na análise univariada do presente estudo, os estádios cTNM e pTNM foram ambos altamente preditivos de sobrevida global, tendo sido encontrados resultados semelhantes para as categorias de forma individualizada (pT, pN, cT e cN). Kreppel et al. (2016) apresentaram resultados semelhantes num estudo realizado na Alemanha, através de uma população de 392 pacientes. Amit et al. (2013) num estudo internacional que realizaram, incluindo 2738 pacientes de todos os continentes, apresentaram resultados semelhantes, concluindo que a classificação TNM é eficaz na predição de sobrevida.

A concordância entre a extensão clínica e histopatológica do tumor primário (categoria T) foi de 72,1%. Esta taxa de concordância, para a classificação cT e pT, foi superior comparativamente a outros estudos publicados anteriormente (Gupta et al., 2015; Koch et al., 2009; Kreppel et al., 2016), que encontraram uma taxa de concordância de 55,9%, 52% e 62%, respetivamente.

O supraestadiamento da extensão do tumor primário (68,0%) foi encontrado com maior frequência do que o subestadiamento (32,0%). A extensão clínica do tumor primário é determinada por através de exames radiológicos, tendo por base a imagem da RM ou TC, que apresentam uma limitação na sua precisão. A invasão óssea, por exemplo, só é detetada com sensibilidade de 78,0% na RM e 72,0% na TC (Li et al., 2014).

Um dos fatores que pode levar ao supraestadiamento clínico é o edema periférico do tumor primário. Relativamente ao exame histológico do tumor, este também pode estar associado a algumas falências, nomeadamente erros no processo de corte das amostras, que podem levar à fragmentação do tumor primário em várias porções, impossibilitando a determinação exata do tamanho real (Kreppel et al., 2016).

Analisando os resultados para a categoria T, o supraestadiamento de um tumor primário (cT1) ocorreu mais frequentemente para as categorias clínicas pT2 e pT3. A principal razão para estas evidências parece ser o critério de estadiamento utilizado, uma vez que categorias supramencionadas são definidas unicamente pelo tamanho do tumor e não pela infiltração de determinadas estruturas. Tal situação se deve ao facto de, para o grupo 2005-2017, o critério de estadiamento utilizado ter sido a 7ª edição do manual de estadiamento do cancro do AJCC.

Relativamente à categoria N, além do tamanho dos gânglios linfáticos cervicais ser maior do que 1 cm de diâmetro, sinais radiológicos, como a morfologia, necrose central, calcificação, distribuição de aglomerados ou adenopatia cervical na imagem são considerados sinais de metástase ganglionar cervical (Som, 1987). Em 2015, Sun et al. (2015) desenvolveram uma meta-análise onde concluíram que a sensibilidade para a deteção de metástases ganglionares cervicais foi de 72,0% para a RM e 77,0% para a TC, enquanto a especificidade foi de 81,0% para a RM e apenas 72,0% para a TC.

Para a classificação N, a concordância entre o estadiamento clínico e histopatológico foi inferior do que para a classificação T (57,9% versus 72,1%), contudo foi superior do que os estudos publicados anteriormente (Gupta et al., 2015; Koch et al., 2009) que encontraram uma concordância de 50,4% e 54,9%, respetivamente. No entanto, a taxa de concordância na presente investigação foi ligeiramente inferior à taxa de concordância entre cN e pN (59,0%) encontrada no estudo de Kreppel et al. (2016).

Quando ocorreu uma discordância entre o estadiamento ganglionar clínico e histopatológico, o supraestadiamento ocorreu em 71,3% dos casos, enquanto o subestadiamento foi encontrado em apenas 28,7%.

O estadiamento falso positivo do pescoço (cN+/pN0) ocorreu em 7,0% dos casos, sendo que a maioria (57,6%) dos pacientes apresentaram a categoria cN1. A razão mais provável para esta evidência deve-se ao facto de o edema do gânglio cervical poder ter várias etiologias não malignas como, por exemplo, a inflamação. Quanto ao subestadiamento clínico dos gânglios linfáticos cervicais, uma possível causa poderá ser a ausência de captação do meio de contraste devido à necrose dos gânglios, em caso de infiltração tumoral. O 18F-FDG-PET/CT pode aumentar a sensibilidade na deteção de metástases em gânglios cervicais, uma vez que diferencia a atividade metabólica entre o tecido saudável e o tecido tumoral (Joo et al., 2013; Kanda et al., 2013). Outra possível causa para a discrepância entre a categoria cN e pN é o processamento impreciso da amostra patológica, podendo ser responsável pelo subestadiamento histopatológico

quando o estadiamento clínico demonstra metástases ganglionares cervicais (cN+/pN0) (Woolgar & Triantafyllou, 2009).

Os pacientes com diagnóstico clínico de ausência de metástases ganglionares cervicais, sujeitos a esvaziamento cervical, foram estadiados como cN0 por não apresentarem sinais clínicos ou radiológicos de disseminação da doença. Estes pacientes contabilizaram um total de 904 casos, no entanto, para a análise histopatológica do esvaziamento cervical, 317 (35,1%) apresentaram metástases ganglionares cervicais (cN0/pN+). Em comparação com os pacientes com diagnóstico cN0/pN0, que não apresentaram metástases na amostra do esvaziamento cervical, os pacientes cN0/pN+ apresentaram uma taxa de sobrevida global significativamente inferior em 5 anos (63,0% *versus* 31,5%). Resultados semelhantes foram obtidos nos estudos de Koch et al. (2009) e Kreppel et al. (2016).

Estas divergências nas taxas de sobrevida dos pacientes enfatizam a importância de um estadiamento clínico preciso para o planejamento do tratamento. Um estadiamento incorreto, em inúmeras circunstâncias, resulta na escolha de tratamentos inadequados, o que poderá resultar em implicações no tratamento, tais como a escolha entre cirurgia radical e o tipo de tratamento adjuvante a realizar (radioterapia/quimioterapia) (Chow, 2020).

Dependendo do estudo em consideração, dos pacientes com gânglios linfáticos cervicais clinicamente negativos (cN0), 6,0% a 46,0% apresentaram metástases na amostra do esvaziamento cervical (pN+) (Ferlito et al., 2006, 2009).

Apesar de existir uma associação positiva entre o tamanho do tumor primário e a ocorrência de metástases ganglionares cervicais, a manifestação de metástases ganglionares cervicais não pode ser prevista de forma fidedigna através da extensão do tumor primário ou outras variáveis clinicopatológicas (Kreppel et al., 2010). Com base nestas evidências, o esvaziamento cervical seletivo é considerado uma abordagem adequada no tratamento de gânglios linfáticos cervicais clinicamente negativos (cN0) (Carlson et al., 2006; Dass et al., 2017).

O presente estudo corrobora os resultados encontrados em todos os estudos referidos anteriormente, em relação à diminuição da taxa de sobrevida dos pacientes à medida que o estágio TNM progride.

- **Grupo 2018-2020 (8ª edição do AJCC) – Impacto do DOI na categoria T**

O estudo realizado por Faisal et al. (2018) relatou que o DOI é o único fator prognóstico para pacientes com carcinoma da cavidade oral em estágio inicial, tendo verificado que o mesmo está associado à taxa de sobrevida global e à recorrência loco regional. O presente estudo concluiu que o aumento do DOI está associado à diminuição da taxa de sobrevida global, sendo estes resultados consistentes com os de Lee et al. (2021) e Tam et al. (2018).

O crescimento dos carcinomas da cavidade oral pode ocorrer de forma exofítica, ulcerativa ou superficial (Kuriakose, 2017; Lydiatt et al., 2017; Regezi et al., 2017). Estas alterações no crescimento superficial do tumor resultaram em vários métodos de avaliação da profundidade da invasão tumoral no passado (Lydiatt et al., 2017). Com o propósito de evitar a subestimação (crescimento ulcerativo) ou sobrestimação (crescimento exofítico) da profundidade do tumor, de acordo com a 8ª edição do AJCC, o DOI deve de ser medido verticalmente a partir da membrana basal (Lydiatt et al., 2017).

Apesar da incorporação do critério DOI ser uma mais valia na estratificação dos pacientes, a categoria T3, de acordo com a 8ª edição do AJCC, evidencia ser a mais heterogénea quando relacionada com a sobrevida dos pacientes. Esta evidência pode estar relacionada com a ausência de um valor de DOI capaz de determinar a modificação para a categoria T4a.

De acordo com o estudo de Mattavelli et al. (2020), um valor de DOI > 20 mm pode ser considerado um valor razoável para estratificar com maior detalhe os tumores com DOI > 10 mm em T3 e T4a. No presente estudo, observou-se que a sobrevida dos pacientes diminuiu independentemente da categoria em que estava incluído (T3 ou T4a), quando aparentava um valor de DOI superior a 10 mm. Esta recomendação, do ponto de vista anatómico, pode fazer com que, por exemplo, um tumor na língua com um DOI > 20 mm possa levar à glossectomia total, tendo um impacto evidente no plano de tratamento e prognóstico do paciente (Mattavelli et al., 2020).

- **Limitações e Perspetivas Futuras**

Este estudo teve por base uma análise retrospectiva, pelo que apresenta algumas limitações que podem impactar diretamente os resultados, nomeadamente exames

clínicos realizados por diferentes cirurgiões, exames de imagem com relatórios elaborados por diferentes radiologistas e análises histopatológicas das peças cirúrgicas e/ou biópsias executadas por diferentes médicos anatomopatologistas.

Com o intuito de ultrapassar a heterogeneidade observada na categoria T3, prevê-se a necessidade de realização de mais estudos que deverão considerar as necessidades adicionais que estão a surgir para valores ótimos de DOI, sendo, por isso, o fator mais urgente a ser implementado, para que se possa definir um protocolo e critérios de tratamento universalmente aceites.

VI. CONCLUSÕES

Apesar dos avanços e das técnicas radiológicas preconizadas atualmente, o pTNM possui uma qualidade prognóstica superior ao cTNM. A discordância entre o estadiamento clínico e histopatológico foi observada, tendo o supraestadiamento sido mais prevalente do que o subestadiamento. No entanto, a sobrevida global para o estadiamento clínico e patológico é muito semelhante, pelo que se pode utilizar, com segurança, o estágio patológico ou clínico para prever a sobrevida do paciente com cancro da cavidade oral.

A mudança de estágio foi observada no presente estudo, principalmente devido à discrepância entre o estágio N clínico e o estágio N patológico. As metástases em gânglios linfáticos cervicais podem ser determinadas por meio de imagem (TC e RM), mas o exame histopatológico é considerado o *gold standard* para a elaboração de um diagnóstico. Neste sentido, mais estudos necessitam de ser realizados para avaliar a discrepância entre o estadiamento TNM clínico e o TNM patológico, bem como a sensibilidade e especificidade da TC e RM para avaliação de metástases ganglionares cervicais.

A categoria pN revelou ser um melhor preditor individual de sobrevida global do que pT, cT ou cN. A avaliação histológica dos gânglios linfáticos fornece uma maior precisão na avaliação da doença, o que melhora a previsão do resultado. O *status* ganglionar, conforme verificado pelos achados no esvaziamento cervical, fornece informações preditivas comprovadamente mais precisas para os carcinomas da cavidade oral, particularmente quando grandes modificações são efetuadas de cN0 para pN+ ou cN+ para pN0.

A oitava edição do sistema de estadiamento do cancro oral apresentou as suas modificações mais significativas desde a sua conceção. Neste estudo, avaliou-se essa alteração na classificação, sendo que 26,0% dos pacientes sofreram uma alteração de estágio no sistema de estadiamento patológico. Essa alteração ocorreu devido à dimensão da profundidade da invasão do tumor (DOI), contudo, o sistema de estadiamento clínico permaneceu praticamente inalterado, pelo que as alterações produzidas impactam somente o estágio pTNM. As alterações apresentadas na 8ª edição resultaram em maior discordância entre cTNM e pTNM, em comparação com a 7ª edição, na qual as discordâncias evidenciadas eram inferiores. No entanto, o sistema de estadiamento da 8ª edição oferece um prognóstico aprimorado e o critério DOI demonstrou ser um relevante

fator prognóstico em estádios iniciais, pelo que se valida a sua utilização.

Atualmente, como a avaliação da profundidade da invasão é clinicamente inviável, a avaliação intraoperatória da profundidade da invasão deverá ser considerada como uma opção para determinar a necessidade de realizar um esvaziamento cervical seletivo na cirurgia inicial. Um esvaziamento cervical seletivo também deverá ser considerado em caso de invasão perineural ou em casos de moderada ou pouca diferenciação tumoral.

Ambos os critérios de estadiamento do AJCC da 7ª e 8ª edição para o cancro da cavidade oral correlacionaram-se significativamente com os resultados de sobrevida na presente investigação. Embora a 8ª edição tenha demonstrado uma melhoria na estratificação dos pacientes, tendo por base o seu prognóstico, em comparação com a 7ª edição, as insuficiências de estadiamento clínico persistiram com os critérios incorporados na 8ª edição, incluindo, principalmente, a incapacidade de distinguir estádios contíguos. Nesse sentido, sugere-se que mais estudos sejam realizados para investigar o impacto da localização do tumor sobre o valor prognóstico do DOI, ENE e o estadiamento TNM da 8ª edição.

Neste estudo, concluiu-se uma elevada heterogeneidade na categoria T3 na 8ª edição, dado que esta categoria apresenta duas possibilidades de estadiamento tumoral. Desta forma, não existe, portanto, um valor de DOI que distinga a categoria T3 da categoria T4, mas sim apenas a dimensão superficial do tumor. Assim, sugere-se a realização de mais estudos a fim de um aperfeiçoamento da atual classificação TNM.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adrien, J., Bertolus, C., Gambotti, L., Mallet, A., & Baujat, B. (2014). Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. *Oral Oncology*, *50*(2), 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.10.016>
- Aghiorghiesei, O., Zanoaga, O., Nutu, A., Braicu, C., Campian, R. S., Lucaciu, O., & Berindan Neagoe, I. (2022). The World of Oral Cancer and Its Risk Factors Viewed from the Aspect of MicroRNA Expression Patterns. *Genes*, *13*(4), 1-22. <https://doi.org/10.3390/genes13040594>
- Ahmed, Q. S., Junaid, M., Awan, S., Choudhary, M. M., Kazi, M., Masoom, A., & Khan, H. U. (2017). Relationship of Tumor Thickness with Neck Node Metastasis in Buccal Squamous Cell Carcinoma: An Experience at a Tertiary Care Hospital. *International Archives of Otorhinolaryngology*, *21*(3), 265-269. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599061>
- Almangush, A., Mäkitie, A. A., Triantafyllou, A., de Bree, R., Strojan, P., Rinaldo, A., Hernandez-Prera, J. C., Suárez, C., Kowalski, L. P., Ferlito, A., & Leivo, I. (2020). Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncology*, *107*(10), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104799>
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(2), 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- Amit, M., Yen, T.-C., Liao, C.-T., Chaturvedi, P., Agarwal, J. P., Kowalski, L. P., Ebrahimi, A., Clark, J. R., Kreppel, M., Zöller, J., Fridman, E., Bolzoni, V. A., Shah, J. P., Binenbaum, Y., Patel, S. G., Gil, Z., & The International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. (2013). Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international

- collaborative study: OCSCC Postoperative Survival Trends. *Cancer*, 119(24), 4242-4248. <https://doi.org/10.1002/cncr.28357>
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocco, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose–response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 112(3), 580-593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Winn, D. M., Austin, D. F., Greenberg, R. S., Bernstein, L., Schoenberg, J. B., Stemhagen, A., & Fraumeni, J. F. (1988). Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *CANCER RESEARCH*, 48(11), 3282-3287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365707/>
- Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Glasziou, P. P., Irwig, L., Lijmer, J. G., Moher, D., Rennie, D., de Vet, H. C. W., Kressel, H. Y., Rifai, N., Golub, R. M., Altman, D. G., Hooft, L., Korevaar, D. A., & Cohen, J. F. (2015). STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*, 351, 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5527>
- Braakhuis, B. J. M., Leemans, C. R., & Visser, O. (2014). Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncology*, 50(7), 670-675. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.03.008>
- Breslow, A. (1970). Thickness, Cross-Sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. *Annals of Surgery*, 172(5), 902-908. <https://doi.org/10.1097/00000658-197011000-00017>
- Broders, A. C. (1920). SQUAMOUS-CELL EPITHELIOMA OF THE LIP. *Jama*, 74(10), 656-664. <http://doi.org/10.1001/jama.1920.02620100016007>
- Caldeira, P. C., Soto, A. M. L., Aguiar, M. C. F., & Martins, C. C. (2019). Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Oral Diseases*, 26(7), 1-9. <https://doi.org/10.1111/odi.13194>

- Capote, A., Escorial, V., Muñoz-Guerra, M. F., Rodríguez-Campo, F. J., Gamallo, C., & Naval, L. (2007). Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—Does it influence recurrence and survival? *Head & Neck*, *29*(1), 3-11. <https://doi.org/10.1002/hed.20482>
- Carlson, E. R., Cheung, A., Smith, B., & Pfohl, C. (2006). Neck Dissections for Oral/Head and Neck Cancer: 1906–2006. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *64*(1), 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.09.025>
- Chamoli, A., Gosavi, A. S., Shirwadkar, U. P., Wangdale, K. V., Behera, S. K., Kurrey, N. K., Kalia, K., & Mandoli, A. (2021). Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*, *121*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>
- Chaturvedi, A. K., Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Hernandez, B. Y., Xiao, W., Kim, E., Jiang, B., Goodman, M. T., Sibug-Saber, M., Cozen, W., Liu, L., Lynch, C. F., Wentzensen, N., Jordan, R. C., Altekruze, S., Anderson, W. F., Rosenberg, P. S., & Gillison, M. L. (2011). Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(32), 4294-4301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>
- Choong, N., & Vokes, E. (2008). Expanding Role of the Medical Oncologist in the Management of Head and Neck Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *58*(1), 32-53. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0004>
- Chow, L. Q. M. (2020). Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, *382*(1), 60-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715>
- Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e Sociedade Portuguesa de Pediatria. (2020). *Recomendações sobre Vacinas Extra Plano Nacional de Vacinação*. SIP-SPP.
- Cramer, J. D., Reddy, A., Ferris, R. L., Duvvuri, U., & Samant, S. (2018). Comparison of the seventh and eighth edition american joint committee on cancer oral cavity staging systems: Validation of Oral Cancer Staging System. *The Laryngoscope*, *128*(10), 2351-2360. <https://doi.org/10.1002/lary.27205>

- D’Cruz, A. K., Vaish, R., Kapre, N., Dandekar, M., Gupta, S., Hawaldar, R., Agarwal, J. P., Pantvaidya, G., Chaukar, D., Deshmukh, A., Kane, S., Arya, S., Ghosh-Laskar, S., Chaturvedi, P., Pai, P., Nair, S., Nair, D., & Badwe, R. (2015). Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 521-529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506007>
- Dass, A., Singhal, S. K., Punia, R., Gupta, N., Verma, H., Budhiraja, S., & Salaria, M. (2017). Role of Neck Dissection in Clinical T3N0M0 Lesion of Oral Cavity: Changing Trend. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(8), 12-14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28192.10521>
- Denoix, P. F. (1952). The TNM staging system. *Bull Inst Nat Hyg*, 7, 743-748.
- Direção-Geral da Saúde. (2014). *Norma n° 002/2014 de 25/02/2014, Programa Nacional de Promoção da Saúde Oral Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral*. DGS.
- Direção-Geral da Saúde. (2020). *Norma n° 018/2020 de 27/09/2020, Programa Nacional de Vacinação 2020*. DGS.
- Ebrahimi, A., Gil, Z., Amit, M., Yen, T. C., Liao, C. T., Chaturvedi, P., Agarwal, J. P., Kowalski, L. P., Kreppel, M., Cernea, C. R., Brandao, J., Bachar, G., Bolzoni Villaret, A., Fliss, D., Fridman, E., Robbins, K. T., Shah, J. P., Patel, S. G., & Clark, J. R. (2014). Primary Tumor Staging for Oral Cancer and a Proposed Modification Incorporating Depth of Invasion: An International Multicenter Retrospective Study. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140(12), 1138-1148. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1548>
- EI-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., Takata, T., & Slootweg, P. J. (2017). *WHO Classification of head and neck tumours* (4th ed.). International agency for research on cancer.
- Eskander, A., Irish, J., Groome, P. A., Freeman, J., Gullane, P., Gilbert, R., Hall, S. F., Urbach, D. R., & Goldstein, D. P. (2014). Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system: Universal Healthcare Outcomes in HNSCC. *The Laryngoscope*, 124(9), 2081-2088. <https://doi.org/10.1002/lary.24704>

- Faisal, M., Abu Bakar, M., Sarwar, A., Adeel, M., Batool, F., Malik, K. I., Jamshed, A., & Hussain, R. (2018). Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue (ESSCOT). *PLOS ONE*, *13*(8), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202632>
- Fakih, A. R., Rao, R. S., Borges, A. M., & Patel, A. R. (1989). Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *The American Journal of Surgery*, *158*(4), 309-313. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90122-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90122-0)
- Ferlito, A., Rinaldo, A., Silver, C. E., Gourin, C. G., Shah, J. P., Clayman, G. L., Kowalski, L. P., Shaha, A. R., Robbins, K. T., Suárez, C., Leemans, C. R., Ambrosch, P., Medina, J. E., Weber, R. S., Genden, E. M., Pellitteri, P. K., Werner, J. A., & Myers, E. N. (2006). Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncology*, *42*(1), 14-25. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.03.009>
- Ferlito, A., Silver, C. E., & Rinaldo, A. (2009). Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: Current concepts supported by prospective studies. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *47*(1), 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.06.001>
- Flint, P. W., Cummings, C. W., & Phelps, T. (2010). *Cummings otolaryngology head & neck surgery* (5th ed.). Mosby/Elsevier.
- Gillison, M. L., Chaturvedi, A. K., Anderson, W. F., & Fakhry, C. (2015). Epidemiology of Human Papillomavirus–Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *33*(29), 3235-3242. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>
- Greenberg, J. S., Fowler, R., Gomez, J., Mo, V., Roberts, D., El-Naggar, A. K., & Myers, J. N. (2003). Extent of extracapsular spread: A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer*, *97*(6), 1464-1470. <https://doi.org/10.1002/cncr.11202>
- Gross, N. D., Patel, S. G., Carvalho, A. L., Chu, P.-Y., Kowalski, L. P., Boyle, J. O., Shah, J. P., & Kattan, M. W. (2008). Nomogram for deciding adjuvant treatment after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, *30*(10), 1352-1360. <https://doi.org/10.1002/hed.20879>

- Gupta, K., Panda, N. K., Bakshi, J., & Das, A. (2015). To evaluate disparity between clinical and pathological tumor-node-metastasis staging in oral cavity squamous cell carcinoma patients and its impact on overall survival: An institutional study. *The South Asian Journal of Cancer*, 4(4), 183-185. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.175957>
- Gupta, S., Gupta, R., Sinha, D., & Mehrotra, R. (2018). Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review. *Indian Journal of Medical Research*, 148(1), 56-76. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2023_17
- Haddadin, K. J., Soutar, D. S., Oliver, R. J., Webster, M. H., Robertson, A. G., & MacDonald, D. G. (1999). Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head & Neck*, 21(6), 517-525. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199909\)21:6<517::AID-HED4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199909)21:6<517::AID-HED4>3.0.CO;2-C)
- Han, A. Y., Kuan, E. C., Mallen-St Clair, J., Alonso, J. E., Arshi, A., & St John, M. A. (2016). Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-Based Cohort Analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 142(12), 1216-1223. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3455>
- Hansen, R. P., Olesen, F., Sørensen, H. T., Sokolowski, I., & Søndergaard, J. (2008). Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: A Danish cohort study. *BMC Health Services Research*, 8(49), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-8-49>
- Huang, S.-F., Kang, C.-J., Lin, C.-Y., Fan, K.-H., Yen, T.-C., Wang, H.-M., Chen, I.-H., Liao, C.-T., Cheng, A.-J., & Chang, J. T.-C. (2008). Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: Comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer*, 112(5), 1066-1075. <https://doi.org/10.1002/cncr.23278>
- Huang, S.-F., Tung-Chieh Chang, J., Liao, C.-T., Kang, C.-J., Lin, C.-Y., Fan, K.-H., Wang, H.-M., & Chen, I.-H. (2014). The role of elective neck dissection in early stage buccal cancer: Neck Treatment for Early Stage Buccal Cancer. *The Laryngoscope*, 125(1), 128-133. <https://doi.org/10.1002/lary.24840>

- Huibregtse, J. M., Scheffner, M., & Howley, P. M. (1993). Cloning and Expression of the cDNA for E6-AP, a Protein That Mediates the Interaction of the Human Papillomavirus E6 Oncoprotein with p53. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY*, *13*(2), 775-784. <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/mcb.13.2.775-784.1993>
- Jawad, H., Ashaari, S. S., O'Shea, R., Callanan, D., Sheahan, P., & Feeley, L. (2020). Prognostic performance of TNM8 staging rules in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, *111*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105021>
- Jerjes, W., Upile, T., Petrie, A., Riskalla, A., Hamdoon, Z., Vourvachis, M., Karavidas, K., Jay, A., Sandison, A., Thomas, G. J., Kalavrezos, N., & Hopper, C. (2010). Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head & Neck Oncology*, *2*(9), 1-21. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-2-9>
- Johnson, J. T., Barnes, E. L., Myers, E. N., Schramm, V. L., Borochoviz, D., & Sigler, B. A. (1981). The Extracapsular Spread of Tumors in Cervical Node Metastasis. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *107*(12), 725-729. <https://doi.org/10.1001/archotol.1981.00790480001001>
- Joo, Y. H., Yoo, I. R., Cho, K. J., Park, J. O., Nam, I. C., & Kim, M. S. (2013). Extracapsular spread and FDG PET/CT correlations in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *42*(2), 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.11.006>
- Kanda, T., Kitajima, K., Suenaga, Y., Konishi, J., Sasaki, R., Morimoto, K., Saito, M., Otsuki, N., Nibu, K., & Sugimura, K. (2013). Value of retrospective image fusion of 18F-FDG PET and MRI for preoperative staging of head and neck cancer: Comparison with PET/CT and contrast-enhanced neck MRI. *European Journal of Radiology*, *82*(11), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.06.025>
- Kantola, S., Parikka, M., Jokinen, K., Hyrynkans, K., Soini, Y., Alho, O.-P., & Salo, T. (2000). Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic,

- clinical and histopathological factors. *British Journal of Cancer*, 83(5), 614-619. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1323>
- Keski-Säntti, H., Atula, T., Törnwall, J., Koivunen, P., & Mäkitie, A. (2006). Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncology*, 42(1), 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.06.018>
- Kligerman, J., Lima, R. A., Soares, J. R., Prado, L., Dias, F. L., Freitas, E. Q., & Olivatto, L. O. (1994). Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *The American Journal of Surgery*, 168(5), 391-394. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80082-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80082-0)
- Koch, W. M., Ridge, J. A., Forastiere, A., & Manola, J. (2009). Comparison of Clinical and Pathological Staging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From Intergroup Study ECOG 4393/RTOG 9614. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 135(9), 851-858. <https://doi.org/10.1001/archoto.2009.123>
- Kreppel, M., Nazarli, P., Grandoch, A., Safi, A.-F., Zirk, M., Nickenig, H.-J., Scheer, M., Rothamel, D., Hellmich, M., & Zöllner, J. E. (2016). Clinical and histopathological staging in oral squamous cell carcinoma – Comparison of the prognostic significance. *Oral Oncology*, 60, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.07.004>
- Kreppel, M., Scheer, M., Drebber, U., Ritter, L., & Zöllner, J. E. (2010). Impact of podoplanin expression in oral squamous cell carcinoma: Clinical and histopathologic correlations. *Virchows Archiv*, 456(5), 473-482. <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0915-7>
- Kuan, E. C., Clair, J. M.-St., Badran, K. W., & St. John, M. A. (2016). How does depth of invasion influence the decision to do a neck dissection in clinically N0 oral cavity cancer?: Neck Dissection in Clinically N0 Oral Cavity Cancer. *The Laryngoscope*, 126(3), 547-548. <https://doi.org/10.1002/lary.25707>
- Kuriakose, M. A. (2017). *Contemporary Oral Oncology: Diagnosis and Management*. Springer International Publishing.

- Lee, Y.-J., Kwon, T.-G., Kim, J.-W., Lee, S.-T., Hong, S.-H., & Choi, S.-Y. (2021). Evaluation of Depth of Invasion and Tumor Thickness as a Prognostic Factor for Early-Stage Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study. *Diagnostics*, *12*(20), 1-8. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010020>
- Li, C., Yang, W., Men, Y., Wu, F., Pan, J., & Li, L. (2014). Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Mandibular Involvement from Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*(11), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112267>
- Lin, W.-J., Jiang, R.-S., Wu, S.-H., Chen, F.-J., & Liu, S.-A. (2011). Smoking, Alcohol, and Betel Quid and Oral Cancer: A Prospective Cohort Study. *Journal of Oncology*, *2011*(10), 1-5. <https://doi.org/10.1155/2011/525976>
- Lydiatt, D. D., Robbins, K. T., Byers, R. M., & Wolf, P. F. (1993). Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head & Neck*, *15*(4), 308-312. <https://doi.org/10.1002/hed.2880150407>
- Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., Loomis, A. M., & Shah, J. P. (2017). Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual: Head and Neck Cancers-Major 8th Edition Changes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(2), 122-137. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>
- Mattavelli, D., Ferrari, M., Taboni, S., Morello, R., Paderno, A., Rampinelli, V., Del Bon, F., Lombardi, D., Grammatica, A., Bossi, P., Deganello, A., Piazza, C., & Nicolai, P. (2020). The 8th TNM classification for oral squamous cell carcinoma: What is gained, what is lost, and what is missing. *Oral Oncology*, *111*(6), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104937>
- Mehta, N., Sharma, R., Madhok, R., Agrawal, T., & Sharma, V. (2018). A clinical, radiological, and histopathological correlation of neck nodes in patients undergoing neck dissection. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, *8*(1), 9-13. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_391_16
- Mello, F. W., Melo, G., Jacoby Pasetto, J., Amália Barcellos Silva, C., Warnakulasuriya, S., & Riet Correa Rivero, E. (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol

- consumption on oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*, 23(7), 2849-2859.
- Mello, F. W., Miguel, A. F. P., Dutra, K. L., Porporatti, A. L., Warnakulasuriya, S., Guerra, E. N. S., & Rivero, E. R. C. (2018). Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(7), 633-640. <https://doi.org/10.1111/jop.12726>
- Merletti, F., Boffetta, P., Ciccone, G., Mashberg, A., & Terracini, B. (1989). Tobacco and Alcoholic Beverages in the Etiology of Cancer of the Oral Cavity/Oropharynx in Torino, Italy. *CANCER RESEARCH*, 49(17), 4919-4924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2758421/>
- Monteiro, L. S., Amaral, J. B., Vizcaíno, J. R., Lopes, C. A., & Torres, F. O. (2014). A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 19(2), e120-e126. <https://doi.org/10.4317/medoral.19090>
- Moore, C. (1986). Thickness as Prognostic Aid in Upper Aerodigestive Tract Cancer. *Archives of Surgery*, 121(12), 1410-1414. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1986.01400120060009>
- Mourad, M., Jetmore, T., Jategaonkar, A. A., Moubayed, S., Moshier, E., & Urken, M. L. (2017). Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(12), 2562-2572. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.008>
- Murthy, S. P., Thankappan, K., Jayasankaran, S. C., Milind, K., Prasad, C., Balasubramanian, D., & Iyer, S. (2018). “Deep Extrinsic Muscle Involvement” Is a Fallacy in the American Joint Committee on Cancer’s Seventh Edition of Tumor Staging of Oral Cavity Cancers. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(1), 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.003>
- Muthu, K., Vaishnavi, V., & Sivadas, G. (2018). Warning Signs and Symptoms of Oral Cancer and its Differential Diagnosis. *Journal of Young Pharmacists*, 10(2), 138-143. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.10.32>

- Napier, S. S., & Speight, P. M. (2007). Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature: Potentially malignant oral lesions and conditions. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x>
- National Comprehensive Cancer Network. (2022). *Head and Neck Cancers Version 2.2022*. NCCN.
- Neville, B. W., & Day, T. A. (2002). Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 52(4), 195-215. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.4.195>
- Nocini, R., Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). Biological and epidemiologic updates on lip and oral cavity cancers. *Annals of Cancer Epidemiology*, 4(1), 1-6. <http://dx.doi.org/10.21037/ace.2020.01.01>
- Ordem dos Médicos Dentistas & Direção-Geral da Saúde. (2017). *Intervenção Precoce no Cancro Oral – Guia para Profissionais de Saúde*.
- Pentenero, M., Gandolfo, S., & Carrozzo, M. (2005). Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Head & Neck*, 27(12), 1080-1091. <https://doi.org/10.1002/hed.20275>
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2017). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations* (7th ed.). Elsevier.
- Reich, M., Licitra, L., Vermorken, J. B., Bernier, J., Parmar, S., Golusinski, W., Castellsagué, X., & Leemans, C. R. (2016). Best practice guidelines in the psychosocial management of HPV-related head and neck cancer: Recommendations from the European Head and Neck Cancer Society's Make Sense Campaign. *Annals of Oncology*, 27(10), 1848-1854. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw272>
- Shim, S. J., Cha, J., Koom, W. S., Kim, G. E., Lee, C. G., Choi, E. C., & Keum, K. C. (2010). Research Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiation Oncology*, 5(43), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-43>

- Silverman, S., Kerr, A. R., & Epstein, J. B. (2010). Oral and Pharyngeal Cancer Control and Early Detection. *Journal of Cancer Education*, 25(3), 279-281. <https://doi.org/10.1007/s13187-010-0045-6>
- Som, P. M. (1987). Lymph Nodes of the Neck. *Radiology*, 165(3), 593-600. <https://doi.org/10.1148/radiology.165.3.3317494>
- Spiro, R. H., Huvos, A. G., Wong, G. Y., Spiro, J. D., Gnecco, C. A., & Strong, E. W. (1986). Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *The American Journal of Surgery*, 152(4), 345-350. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(86\)90302-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(86)90302-8)
- Sun, J., Li, L., Li, B., Li, C., Li, Y., Su, F., Gao, Q., Wu, F., Yu, T., & Lang, W. (2015). Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, 8, 1291-1313. <https://doi.org/10.2147/OTT.S73924>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Syrjänen, K. J., Pyrhönen, S., Syrjänen, S. M., & Lamberg, M. A. (1983). Immunohistochemical demonstration of Human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *British Journal of Oral Surgery*, 21(2), 147-153. [https://doi.org/10.1016/0007-117X\(83\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0007-117X(83)90060-4)
- Tam, S., Amit, M., Zafereo, M., Bell, D., & Weber, R. S. (2018). Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 41(1), 177-184. <https://doi.org/10.1002/hed.25506>
- Tariq, R., Qureshi, S. M., Khalid, M. U., Janjua, O. S., Zafar, K. Z., & Usama, M. M. (2021). Discrepancy Between cTNM and pTNM in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Clinical Oral and Maxillofacial Surgery*, 7(1), 1-5. <https://doi.org/10.11648/j.ijcoms.20210701.11>


- Vandenbrouck, C., Sancho-Garnier, H., Chassagne, D., Saravane, D., Cachin, Y., & Micheau, C. (1980). Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral. Cavity results of a randomized clinical trial. *Cancer*, 46(2), 386-390. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800715\)46:2<386::AID-CNCR2820460229>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<386::AID-CNCR2820460229>3.0.CO;2-9)
- Verdonck-de Leeuw, I., Dawson, C., Licitra, L., Eriksen, J. G., Hosal, S., Singer, S., Laverty, D. P., Golusinski, W., Machczynski, P., Vargas Gomes, A., Girvalaki, C., Simon, C., & Leemans, C. R. (2022). European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care. *Oral Oncology*, 133(2), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106047>
- Walsh, T., Liu, J. L., Brocklehurst, P., Glenny, A.-M., Lingen, M., Kerr, A. R., Ogden, G., Warnakulasuriya, S., & Scully, C. (2013). Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(11), 1-64. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010173.pub2>
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5), 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.06.002>
- Woolgar, J. A. (2006). Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 42(3), 229-239. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.05.008>
- Woolgar, J. A., & Triantafyllou, A. (2009). Pitfalls and procedures in the histopathological diagnosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and a review of the role of pathology in prognosis. *Oral Oncology*, 45(4-5), 361-385. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.07.016>
- World Health Organization. (2022). *International Classification of Diseases 11th Revision*. WHO.
- Yuen, A. P. W., Wei, W. I., Wong, Y. M., & Tang, K. C. (1997). Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head & Neck*, 19(7), 583-588. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199710\)19:7<583::AID-HED4>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199710)19:7<583::AID-HED4>3.0.CO;2-3)

Yuen, A. P.-W., Ho, C. M., Chow, T. L., Tang, L. C., Cheung, W. Y., Ng, R. W.-M., Wei, W. I., Kong, C. K., Book, K. S., Yuen, W. C., Lam, A. K.-Y., Yuen, N. W.-F., Trendell-Smith, N. J., Chan, Y. W., Wong, B. Y.-H., Li, G. K.-H., Ho, A. C.-W., Ho, W. K., Wong, S. Y., & Yao, T.-J. (2009). Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head & Neck*, 31(6), 765-772. <https://doi.org/10.1002/hed.21033>

Zanoni, D. K., Montero, P. H., Migliacci, J. C., Shah, J. P., Wong, R. J., Ganly, I., & Patel, S. G. (2019). Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985–2015). *Oral Oncology*, 90(9), 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.02.001>

ANEXOS

Anexo 1 (Parecer de aprovação da Comissão de Investigação do IPOFGL)

	Parecer do Conselho de Investigação	UIC
	INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE Unidade de Investigação Clínica	

Tipo de Projecto: Ensaio Clínico Estudo Observacional Estudo académico
 Investigação Básica Estudo Laboratorial

Título: Correlação entre o estadiamento cTNM e pTNM nos carcinomas da cavidade oral – UIC/1436

Promotor/ IPO Lisboa
Entidade
financiadora:

Investigador Responsável: Pedro Martins

Serviços participantes Cirurgia Cabeça e Pescoço

PARECER DO CONSELHO DE INVESTIGAÇÃO:

A comparação entre dois métodos de estadiamento é útil e poderá acrescentar conhecimento na estratificação dos doentes. Propõe-se aprovação.


Data: 27/10/2021

Assinatura:



Pelo Conselho de Investigação

Anexo 2 (Parecer de aprovação da Comissão de Ética do IPOFGL)

	Apreciação e Votação de Parecer	CE
	INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE Comissão de Ética	

Apreciação do Parecer

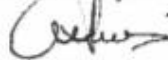
Parecer da Comissão de Ética sobre o projecto de investigação intitulado "Correlação entre estadiamento cTNM e pTNM nos carcinomas da cavidade oral" - UIC/1436

Entende esta Comissão de Ética, nada ter a opôr ao prosseguimento do projecto de investigação mencionado em epígrafe, depois de clarificadas e esclarecidas as dúvidas referidas.

IPOLF6-EPE, 12/01/2022

A Comissão de Ética,

Susana Rodrigues



Anexo 3 (Parecer de aprovação da Comissão de Ética da Cooperativa Egas Moniz)



Comissão de Ética EGAS MONIZ

Proc. Interno nº 1053

Ex.mo Senhor
Pedro Filipe Leitão Martins

Monte de Caparica, 27 de janeiro de 2022.

Ex.mo Senhor,

Em resposta ao Pedido de Parecer que submeteu à apreciação da Comissão de Ética da Egas Moniz, com o tema denominado **“Correlação entre o estadiamento cTNM e pTNM nos carcinomas da cavidade oral”**, foi aprovado por unanimidade.

A Presidente da Comissão de Ética da Egas Moniz


Prof.ª Doutora Maria Fernanda de Mesquita

Anexo 4 (Critérios de estadiamento 7ª edição do AJCC)

Categoria T	Critério
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm no seu maior eixo
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm no seu maior eixo
T3	Tumor > 4 cm no seu maior eixo
T4a	<p>Lábio: Tumor invade as estruturas adjacentes: cortical óssea, nervo alveolar inferior, pavimento da boca, ou pele da face.</p> <p>Cavidade oral: Tumor invade as estruturas adjacentes: cortical óssea, músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), seios maxilares ou pele da face.</p> <p>Nota: a erosão superficial do osso alveolar (sozinha) por um tumor primário gengival não é suficiente para T4.</p>
T4b	Tumor invade o espaço mastigatório, músculos pterigóides, base do crânio ou a artéria carótida interna.
Categoria N	Critério
Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástase num único gânglio linfático ipsilateral ≤ 3 cm
N2a	Metástases num único gânglio linfático ipsilateral > 3 cm e < 6 cm
N2b	Metástases em múltiplos gânglio linfáticos ipsilaterais ≤ 6 cm
N2c	Metástases em gânglio linfáticos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm
N3	Metástases num único gânglio linfático > 6 cm
Categoria M	Critério
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Anexo 5 (Critérios de estadiamento 8ª edição do AJCC)

Categoria T	Critério
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm e DOI ≤ 5 mm
T2	Tumor ≤ 2 cm e DOI > 5 mm ou Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm e DOI ≤ 10 mm
T3	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm e DOI > 10 mm ou Tumor > 4 cm e DOI ≤ 10 mm
T4a	Tumor > 4 cm com DOI > 10 mm Lábio: tumor invade o osso cortical ou envolve o nervo alveolar inferior, pavimento da boca ou pele da face. Cavidade oral: tumor invade apenas estruturas adjacentes (osso cortical da mandíbula ou maxila, músculos da língua ou envolve o seio maxilar ou a pele da face). Nota: a erosão superficial do osso alveolar (sozinha) por um tumor primário gengival não é suficiente para T4.
T4b	O tumor invade o espaço mastigatório, músculos pterigóideos ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna
Categoria N	Critério
Nx	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Não existem metástases nos gânglios linfáticos regionais
N1	Metástase num único nódulo gânglio ipsilateral ≤ 3 cm
N2a	Metástases num único gânglio linfático ipsilateral ou contralateral ≤ 3 cm e com ENE ou Metástases num único gânglio linfático ipsilateral > 3 cm e < 6 cm e sem ENE
N2b	Metástases em múltiplos gânglios linfáticos ipsilaterais ≤ 6 cm e sem ENE
N2c	Metástases em gânglios linfáticos bilaterais ou contralaterais ≤ 6 cm e sem ENE
N3a	Metástases num único gânglio linfático > 6 cm e sem ENE
N3b	Metástases num único gânglio linfático ipsilateral > 3 cm e com ENE ou Metástases em múltiplos gânglios linfáticos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais com ENE
Categoria M	Critério
M0	Sem metástases à distância
M1	Com metástases à distância

Anexo 6 (Critérios de agrupamentos das categorias TNM em estádios, para ambas as edições (7ª e 8ª))

Estádio	Categoria T	Categoria N	Categoria M
0	TIS	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
IVa	T1-T2-T3	N2	M0
	T4a	N0-N1-N2	M0
IVb	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1